

目次

略号一覧	5
2.5.1. 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 薬理学的分類	8
2.5.1.2 医学的意義	9
2.5.1.3 目標適応症	9
2.5.1.4 臨床開発計画	9
2.5.1.4.1 主要試験 (261201 試験)	14
2.5.1.4.1.1 治験のデザイン及び根拠	14
2.5.1.4.1.2 治験対象集団	15
2.5.1.4.1.3 日本における治験対象集団	16
2.5.1.4.2 用量漸増試験 (261101 試験)	17
2.5.1.4.2.1 治験のデザイン及び根拠	17
2.5.1.4.2.2 治験対象集団	18
2.5.1.4.3 臨床開発プログラムのガイドライン	18
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施基準に対する準拠	18
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1 製剤開発	19
2.5.2.2 用量の比較	20
2.5.2.3 用量の選定	20
2.5.2.3.1 定期補充療法	21
2.5.2.3.1.1 定期補充療法	21
2.5.2.3.2 出血の治療	22
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価	23
2.5.3.1 緒言	23
2.5.3.2 臨床試験における薬物動態	24
2.5.3.2.1 薬物動態の結果	26
2.5.3.2.1.1 日本の被験者における薬物動態の結果	29
2.5.3.2.2 薬物動態に影響を及ぼす要因	29
2.5.3.2.2.1 薬物動態に対する内因性要因の影響	30
2.5.3.2.2.2 薬物動態に対する外因性要因の影響	30
2.5.3.2.3 結論	31
2.5.4. 有効性の概括評価	31
2.5.4.1 コンプライアンス	31
2.5.4.2 有効性の結果	31
2.5.4.2.1 主要有効性評価項目	32
2.5.4.2.2 ABR の記述的解析	33

2.5.4.2.2.1 日本の被験者の ABR の記述的解析	34
2.5.4.2.3 ABR と薬物動態パラメータの相関性	35
2.5.4.2.4 BAX855 の止血効果	36
2.5.4.2.4.1 日本の被験者における BAX855 の止血効果	37
2.5.4.2.5 患者報告アウトカム	38
2.5.4.2.6 サブグループにおける有効性	38
2.5.4.2.6.1 年齢別サブグループの ABR	38
2.5.4.2.6.2 人種別の ABR	39
2.5.4.2.6.3 年齢グループ別の止血効果	39
2.5.4.2.7 特別な患者集団における有効性	39
2.5.4.3 長期的な効果の維持	40
2.5.4.4 有効性に関する結論	40
2.5.5. 安全性の概括評価	41
2.5.5.1 安全性に関する非臨床情報	41
2.5.5.1.1 非臨床薬理/毒性	41
2.5.5.1.2 非臨床における免疫原性	41
2.5.5.1.3 PEG 及び PEG 化製剤の安全性	42
2.5.5.2 安全性評価計画	43
2.5.5.3 曝露状況	43
2.5.5.4 有害事象の概要	44
2.5.5.4.1 日本の被験者における有害事象の概要	46
2.5.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象	47
2.5.5.6 有害事象による治験からの脱落又は中止	49
2.5.5.7 治験治療下で発現した有害事象	49
2.5.5.7.1 時間的に関連のある有害事象	49
2.5.5.7.2 局所性及び全身性の有害事象	49
2.5.5.7.3 免疫原性	50
2.5.5.7.3.1 インヒビター	50
2.5.5.7.3.2 FVIII, PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体	50
2.5.5.7.3.3 潜在的な不純物に対する結合抗体	51
2.5.5.7.4 サブグループにおける有害事象	51
2.5.5.7.4.1 12~18 歳未満の青年期患者における有害事象	51
2.5.5.7.4.2 18~65 歳の成人患者における有害事象	51
2.5.5.7.4.3 人種別有害事象	52
2.5.5.7.5 長期安全性データ	52
2.5.5.8 有害反応	52
2.5.5.9 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性評価	53

2.5.5.9.1 臨床検査値の評価	53
2.5.5.9.2 バイタルサイン	53
2.5.5.10 特別な患者集団における安全性	54
2.5.5.11 薬物相互作用	54
2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	54
2.5.5.13 世界における市販後使用経験	54
2.5.5.14 安全性に関する結論	54
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論	55
2.5.6.1 ベネフィット	55
2.5.6.1.1 薬物動態プロファイル	55
2.5.6.1.2 有効性プロファイル	56
2.5.6.1.3 患者報告アウトカム	56
2.5.6.1.4 ベネフィットに関する結論	57
2.5.6.2 リスク	57
2.5.6.2.1 安全性及び忍容性	57
2.5.6.2.2 ウイルス安全性	57
2.5.6.2.3 過敏症反応	58
2.5.6.2.4 免疫原性	58
2.5.6.2.4.1 インヒビター及び結合抗体の影響	58
2.5.6.2.4.2 不純物の影響	60
2.5.6.2.5 効果の欠如	60
2.5.6.2.6 リスクに関する結論	60
2.5.6.3 結論	61
2.5.7. 参考文献	62
2.5.8. 付録	69
2.5.8.1 日本の被験者の解析	69

表一覧

表 2.5-1 BAX855 の臨床開発プログラムの試験一覧.....	11
表 2.5-2 治療群, 出血部位, 及び原因別 ABR (261201 試験, PPAS)	21
表 2.5-3 出血の治療のための BAX855 の用量.....	22
表 2.5-4 出血の治療における有効性の概要 (261201 試験, PPAS)	23
表 2.5-5 凝固 1 段法と発色性合成基質法の測定結果の比較 (社内試験)	25
表 2.5-6 凝固 1 段法と発色性合成基質法の測定結果の比較 (国際共同試験)	26
表 2.5-7 BAX855 とアドベイトの PK パラメータの算術平均値(SD)の比較 (凝固 1 段法, PKFAS)	27
表 2.5-8 アドベイトの PK に対する BAX855 の初回 PK の比 (PK-2/PK-1) 及び BAX855 の初回 PK に対する BAX855 の反復 ^a PK の比 (PK-3/PK-2) の平均値±SD (凝固 1 段法, 261201 試験)	28
表 2.5-9 抗体検査陽性の被験者数 (261101 試験)	45
表 2.5-10 PK 評価のためのアドベイト投与中/投与後に AE を発現した被験者 (261101 試験)	48
表 2.5-11 日本の被験者の内訳 (治療群, 解析対象集団) (261201 試験, 登録被験者)	69

略号一覧

略語	定義	定義
ABR	annualized bleeding rate	年間出血回数
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収, 分布, 代謝, 排泄
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine transaminase (SGPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)
APTT	activated partial thrombin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate transaminase (SGOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大までの濃度曲線下面積
BAX 855	product code name for Baxter's PEGylated recombinant FVIII (rFVIII)	バクスター社の PEG 化遺伝子組換え型 血液凝固第 VIII 因子 (rFVIII) の治験成 分記号
BDS	bulk drug substance	原薬
BU	Bethesda unit	ベセスタ単位
BW	body weight	体重
CFR	Code of Federal Regulations	連邦規則集
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration in plasma	最高血中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
ED	exposure day (an ED is defined as any calendar day on which at least one infusion of BAX 855 was administered)	実投与日 (BAX855 の 1 ED は、BAX855 投与が 1 回以上行われた任意の暦日と 定義する)
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDP	final drug product	最終製剤
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
h	hour(s)	時間

略語	定義	定義
HAV	hepatitis A virus	A型肝炎ウイルス
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HRQoL	health-related quality of life	健康に関連した生活の質
ICH	International Conference on Harmonisation	日米EU医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリンM
IR	incremental recovery	補正回収率
IU	international unit	国際単位
i.v.	intravenous(ly)	静脈の(静脈内)
ko	knock out	ノックアウト
LRP-1	low-density lipoprotein receptor-1	低密度リポたん白受容体-1
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation	米国血友病財団の医療科学諮問委員会
MCB	master cell bank	マスター・セル・バンク
MID	minimally important difference	最小重要差
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NE	Neuchâtel, Switzerland	スイス Neuchâtel
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
OPE	observation period of efficacy	有効性に関する観察期間
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKFAS	pharmacokinetic full analysis set	薬物動態の最大の解析対象集団
PPAS	per-protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PTP	previously treated patient (subject who has hemophilia A and has been treated with FVIII product previously)	治療歴のある患者 (FVIII 製剤による治療歴のある血友病Aの被験者)
PUP	previously untreated patient	治療歴のない患者
Q1; Q3	quartile 1; quartile 3	第1四分位値; 第3四分位値
rAHF-PFM	Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method	抗血友病因子(遺伝子組換え型) プラズマ/アルブミンフリー製法
rFVIII	recombinant factor VIII	遺伝子組換え型第VIII因子
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団

略語	定義	定義
S/D	solvent/detergent	有機溶剤/界面活性剤
SD	standard deviation	標準偏差
sWFI	sterile water for injection	注射用水
T _{1/2}	half-life	半減期
T _{max}	time to maximum concentration in plasma	最高血中濃度到達時間
TO	Thousand Oaks, California, USA	米国カリフォルニア州 Thousand Oaks
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VWF	Von Willebrand factor	フォンヴィレブランド因子
WBC	white blood cell	白血球
WCB	working cell bank	ワーキング・セル・バンク

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

本文書には、BAX855 [ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)] の臨床開発計画の概要を記載する。BAX855 は、ポリエチレンギリコール (PEG) で修飾した半減期 ($T_{1/2}$) 延長型の遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子 (rFVIII) 製剤である。本剤は、血友病 A 患者における出血の予防及び治療を目的として、Baxter Healthcare Corporation (以下、バクスター社) により開発された。rFVIII は、バクスター社の既承認薬アドベイトの有効成分でもありⁱ、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させた、遺伝子組換え型抗血友病因子製剤—アルブミン/血漿無添加 (rAHF-PFM) より製造される。治験薬である BAX855 は、分子量 20 kDa の分枝状 PEG 試薬をバクスター社の rFVIII に共有結合させて製造される (2.3.S.1 「一般情報」)。

PEG による化学修飾 (PEG 化) は、 $T_{1/2}$ 及び循環時間を延長することによって治療用たん白質の薬物動態 (PK) プロファイルを改善する確立された方法である¹⁾。高分子量のポリエチレンギリコール (10 kDa 超) を用いた PEG 化は、たん白質製剤のサイズを増大するために用いられる重要な手段である。分子量 30 kDa 未満の PEG は腎臓から排泄されると予想されるが¹⁾²⁾、分子量約 280 kDa の PEG 化 rFVIII は大き過ぎるため、腎臓から排泄されない。内因性 FVIII は、主に肝臓において低比重リポたん白質受容体-1 (LRP-1) との相互作用によって分解される³⁾⁴⁾⁵⁾。LRP-1 との相互作用は、rFVIII の PEG 化によってが変化を受けることが、その結合能力の低下から認められたが、結合親和性は影響を受けなかった。よって、PEG 化により、PEG 化 FVIII と LRP-1 の結合を減少させ、FVIII の $T_{1/2}$ を延長させる⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

BAX855 の製造工程では、以下の工程により高いウイルス安全域が確保されている：

- 一連のウイルス検出試験を行ってきた遺伝子組換え CHO 細胞株 [マスター・セル・バンク (MCB) 及びワーキング・セル・バンク (WCB)] の使用
- 製造工程に動物又はヒト由来の物質が含まれていないため、工程への不慮の外来性ウイルスの侵入リスクが最小限に抑えられる
- ウイルス安全性に対する本剤の出発物質 (アドベイト BDS) の精製方法の寄与
- 製造工程に有効なウイルス不活化工程 [有機溶媒／界面活性剤処理 (S/D)] が組込まれている (3.2.A.2 「外来性感染性物質の安全性評価」)。

BAX855 は静注用製剤である。凍結乾燥粉末剤として単回投与用バイアルで提供される。バイアル当たり表示力価 250, 500, 1000 又は 2000 国際単位 (IU) の FVIII 活性を有する。注射用水 (sWFI) で溶解後、BAX855 は約 50, 100, 200 及び 400 IU/mL のヒト FVIII を有する。1 IU は、

ⁱ アドベイトは Baxter Healthcare Corporation の登録商標である。

標準化された凝固 1 段法を用いて測定される正常ヒト血漿 1 mL 中の FVIII の活性に相当する (2.3.P.1 「製剤及び処方」) .

2.5.1.2 医学的意義

血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) は、内因系血液凝固カスケードで重要な因子である。血友病 A は、機能性血液凝固 FVIII の欠損を特徴とし、血漿凝固時間 [活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) として測定] の延長をもたらす、X 染色体連鎖劣性先天性出血性障害である。血友病 A は、主に関節に出血が発現するが、組織においても出血を引き起こす。血友病 A 患者は、FVIII 製剤 (血漿由来又は遺伝子組換え型) を使用することにより APTT 値を正常化させ、有効な投与期間中、出血の治療及び予防に十分な FVIII 濃度を得ることができる⁹⁾¹⁰⁾。2013 年、世界血友病連盟によると、日本における血友病患者数は 5,769 名で、そのうち 4,761 名が血友病 A と診断されている¹¹⁾。日本における 2013 年の国民一人当たりの FVIII 製剤使用量は 3.998 IU であった¹¹⁾。

米国血友病財団の医学・科学諮問委員会 (MASAC) は、FVIII の定期補充療法がインヒビターを保有しない血友病 A 患者に対する至適治療であるとしている¹²⁾¹³⁾。多くの臨床試験において、重症型血友病 A と診断された患者における定期補充療法の効果が検討されてきた¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾。これらの試験では、幼少期に定期補充療法を開始すると、出血症状が減少し血友病性関節症が予防され¹⁷⁾、それにより障害発生率が低下し、患者の長期医療費が減少することが示されている¹⁵⁾²¹⁾。

血友病 A の治療においては、定期補充療法レジメンの遵守の重要性が長年にわたり実証されてきたが、投与頻度が依然として患者の遵守の課題となっている²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。自然出血の効果的な予防又は減少に必要な正常値の 1%以上の FVIII 活性のトラフ値を維持するには、平均で週 3 回又は隔日投与が必要である³⁰⁾。

2.5.1.3 目標適応症

BAX855 は、血友病 A (血液凝固第 VIII 因子欠乏症) 患者において次のような適応を予定している：

- 血液凝固第 FVIII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

BAX855 は、ファンヴィレブランド病の治療の適応はない。

2.5.1.4 臨床開発計画

遺伝子組換え及びヒト血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関する欧州医薬品委員会 (CHMP) の現行ガイドンスに従い³¹⁾、BAX855 の臨床開発は、異なる患者コホート及び適応症において本剤の使用経験を得るために段階的なアプローチを行っている。

治療歴のある重症型血友病 A (FVIII 活性 1%未満) の成人患者を対象として, BAX855 の単回投与における安全性及び PK パラメータをアドベイトの単回投与と比較して評価するヒト初回投与, 前向き, 非盲検, クロスオーバー, 用量漸増試験を実施した. 第 I 相臨床試験 (261101 試験) の評価可能例数は, 合計 19 例の治療歴のある成人患者で, うち 2 例は日本で登録された.

第 I 相臨床試験の結果に基づき, 重症型血友病 A の成人及び青年期男性の治療歴のある患者を対象として, 定期補充療法又は出血時補充療法における BAX855 の有効性, 安全性, PK パラメータ, 及び健康に関連した QoL (HRQoL) を評価するための第 II/III 相, 多施設共同, 非無作為化非盲検試験を実施した (261201 試験). 本治験の評価可能例数は合計 138 例で, うち 11 例は日本で登録された.

現在, 治療歴のある小児患者を対象とする試験 (小児試験, 261202 試験), 手術又は他の侵襲的治療を受ける被験者を対象とする試験 (手術試験, 261204 試験), 及び先行する BAX855 の試験を完了した被験者を対象とする試験 (継続試験, 261302 試験) の 3 試験が進行中である. 小児試験 (261202 試験) 及び主要試験 (261201 試験) の被験者登録終了後は, BAX855 の投与経験のない小児, 青年期及び成人患者も継続試験に登録可能である.

また, 6 歳未満の治療歴のない患者 (PUP) における安全性及び免疫原性を評価する試験 (261203 試験), 及び 2 つの異なる FVIII 活性のトラフ値を目標とする PK 評価に基づいた BAX855 投与の安全性及び有効性を比較する試験 (261303 試験) の 2 試験を現在計画中である. 261303 試験には, 他の BAX855 の治験を完了した被験者及び BAX855 の投与経験のない被験者も登録可能である.

BAX855 の臨床開発計画における治験の概要を表 2.5-1 に示す.

表 2.5-1 BAX855 の臨床開発プログラムの試験一覧

試験番号	治験名略称 及び 治験の詳細	試験状況 及び 治験総括報告書 (作成済みの場合)	被験者数 ^a	主な組入れ基準	用量範囲 及び 投与頻度
261101 (日本及び海外)	BAX855 用量漸増安全性試験 アドベイト単回投与と比較した BAX855 単回投与の安全性及びPKパラメータを評価する, 第I相, ヒト初回投与, 前向き, 非盲検, クロスオーバー, 用量漸増試験	完了 CSR 261101	19 例	PTP ^b 18~65 歳 FVIII <1%	逐次投与を行う 2 つのコホート： コホート 1 : アドベイト 30 IU/kg を単回投与し, 96 時間超の休薬期間後に, 同用量の BAX855 を投与 コホート 2 : アドベイト 60 IU/kg を単回投与し, 96 時間超の休薬期間後に, 同用量の BAX855 を投与 急性出血 : アドベイトによる治療
261201 (日本及び海外)	BAX855 主要試験 BAX855 の有効性, 安全性, PK パラメータ及び HRQoL を評価する, 第 II/III 相, 多施設共同, 非盲検, 2 群比較試験	完了 CSR 261201	138 例	PTP ^b 12~65 歳 FVIII <1%	定期補充療法 : 週2回の 45 ± 5 IU/kg 投与を, 50 ED 以上又は 6 カ月 \pm 2 週間のうち長い方の期間 出血時補充療法 : 10~60 \pm 5 IU/kg で約 6 カ月間 急性出血 : BAX855 による治療 PK 評価 : 定期補充療法における用量のアドベイト及び BAX855
261202 (海外)	BAX855 小児試験 BAX855 の PK, 有効性, 安全性及び免疫原性を評価する, 第 III 相, 前向き, 非対照, 多施設共同試験	進行中	60 例 2 つの年齢コホート (6 歳未満及び 6~12 歳未満) に各 30 例	PTP ^b 12 歳未満 FVIII <1%	定期補充療法 : 50 ± 10 IU/kg 投与を, 6 カ月間又は 50 ED 以上 急性出血 : BAX855 による治療 PK 評価 : 定期補充療法における投与レベルのアドベイト及び BAX855

表 2.5-1 BAX855 の臨床開発プログラムの試験一覧 [続き]

試験番号	治験名略称及び治験の詳細	試験状況 及び 治験総括報告書 (作成済みの場合)	被験者数 ^a	主な組入れ基準	用量範囲 及び 投与頻度
261204 (海外)	BAX855手術試験 手術又はその他の侵襲的処置におけるBAX855の有効性及び安全性に関する、第III相、前向き、非盲検、多施設共同試験	進行中	5例10件以上の大手術／侵襲的処置を評価するため、最大40例50件の大手術及び小手術又はその他の侵襲的処置を登録	PTP ^b 2～75歳 FVIII<1%	外科的処置における出血抑制：大手術では正常値の80～100%，小手術では正常値の30～60%としたFVIIIの目標レベルを達成するように、被験者毎に設定した用量
261302 (日本及び海外)	BAX855継続試験 定期補充療法におけるBAX855の安全性及び有効性に関する、第IIIb相、前向き、非盲検、多施設共同、継続試験	進行中	250例	他のBAX855試験を終了したPTPb又はBAX855の投与経験のない患者 ^b 75歳以下 FVIII<1%	定期補充療法：過去の投与レジメンに基づく用法・投与頻度、又はFVIII活性のトラフ値を3%以上に維持するためのPK評価に基づく用法・投与頻度で、100ED以上 ^c (すべてのBAX855試験の累積投与日数)
261203	BAX855 治療歴のない患者を対象とする試験 治療歴のない患者においてBAX855の安全性及び免疫原性を検討する、第III相、多施設共同、非盲検試験	計画中	110例 (評価可能例：100例)	過去のFVIII製剤による治療歴が3実投与日未満で、6歳未満、FVIII<1%の治療歴のない患者	定期補充療法：30 (±5)～45 (±5) IU/kg、週1～2回

表 2.5-1 BAX855 の臨床開発プログラムの試験一覧 [続き]

試験番号	治験名略称及び治験の詳細	試験状況 及び 治験総括報告書 (作成済みの場合)	被験者数 ^a	主な組入れ基準	用量範囲 及び 投与頻度
261303	BAX855 PK 評価に基づく定期補充療法の試験 2 種類の異なるトラフ値を目標とする, PK 評価に基づく BAX855 の投与レジメンの安全性及び有効性を比較する, 第 III 相, 前向き, 無作為化, 非盲検, 多施設共同の臨床試験	計画中	116 例 評価可能例 96 例 (各治療群に 48 例)を得るため	12~16 歳 他の BAX855 試験を終了した治療歴のある患者 ^b , 又は BAX855 の投与歴のない患者 (FVIII < 1%)	FVIII の目標トラフ値 1~3% 又は約 10% (8~12%) を維持するよう PK 評価に基づいて BAX855 の用量を設定 FVIII トラフ値 1~3% : 週 2 回以上 FVIII トラフ値 約 10% (8~12%) : 隔日

^a 完了した試験については実際の被験者数, 進行中及び予定されている試験については予定被験者数.

^b 治療歴のある患者 (PTP) : FVIII 製剤の投与経験のある血友病 A 患者.

^c 実投与日 (ED) は, BAX855 が 1 回以上投与された日とする.

略語 : BW = 体重; CSR = 治験総括報告書; ED = 実投与日; FVIII = 血液凝固第 VIII 因子; HRQoL = 健康関連の生活の質;
IU = 国際単位; PK = 薬物動態; PTP = 治療歴のある患者; PUP = 治療歴のない患者

現在、承認申請の根拠となっているのは、BAX855 の実投与日数が 50 日以上の 100 例を超える治療歴のある重症型血友病 A の青年期及び成人患者から得られた主要試験 (261201 試験) における有効性及び安全性データである。本「臨床に関する概括評価」では、主要試験 (261201 試験) のデータ及び用量漸増試験 (261101 試験) の補助的なデータについて要約し考察する。

2.5.1.4.1 主要試験 (261201 試験)

2.5.1.4.1.1 治験のデザイン及び根拠

本治験は、150 ED 以上の治療歴のある重症型血友病 A (FVIII<1%) の青年期 (12~18 歳未満) 及び成人 (18~65 歳) の男性患者を対象とした第 II/III 相、多施設共同、非盲検、2 群比較臨床試験で、BAX855 の投与を受ける予定症例数約 132 例 (評価可能例 119 例) における BAX855 の有効性、安全性、PK パラメータ、及び HRQoL を評価するために実施された。

FVIII に対するインヒビター [ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.4 ベセスダ単位 (BU) 以上] の保有が確認された患者、FVIII に対するインヒビター発現の既往歴がある患者、血友病 A 以外の先天性又は後天性の出血性疾患と診断された患者、又は他の PEG 化製剤を治験前 (30 日以内に) に使用した患者は、261201 試験への参加に不適格であるとした。

本治験の対象集団 (FVIII に対するインヒビターを保有しない、12~65 歳の治療歴のある重症型血友病 A の男性患者) は、ガイダンス (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009³²⁾) に適合している。青年期患者の組入れが妥当であるとする根拠は、ICH M3 ガイダンス第 12 節及び ICH E11 ガイダンス (小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス^{33) 34)}) に概説される要件に基づくものである。

本治験は、被験者を 2 つの治療群のいずれかに割付けることとした。定期補充療法群では、評価可能例 104 例に、 45 ± 5 IU/kg の BAX855 の週 2 回投与を、50 ED 以上又は 6 カ月間 (± 2 週間) のいずれか長い方の期間行うこととしⁱⁱ、出血時補充療法群 (評価可能例 15 例) では、6 カ月間、出血時に $10 \sim 60 \pm 5$ IU/kg の BAX855 を投与することとした。投与は静脈内投与とした。

本治験で用いた FVIII 製剤の用量は、ガイダンス (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009) で推奨されている用量と整合している³²⁾。

定期補充療法における用法及び用量 (45 ± 5 IU/kg、週 2 回) は、大多数の被験者において FVIII 活性が常に 1%以上となるよう設定された^{35) 36)}。用法及び用量は、アドベイトと比較して BAX855 の $T_{1/2}$ が 1.4~1.5 倍であったこと及び第 I 相臨床試験 (261101 試験) の被験者における $T_{1/2}$ 及び補正回収率 (IR) の結果を基に算出された。

本治験における出血時補充療法の用量設定は、ヒト血漿由来 FVIII 及び遺伝子組換え型 FVIII (rFVIII) 製剤における欧州医薬品製品概要の主要項目 (Core SmPC) に関するガイダンスに基づ

ⁱⁱ 1 実投与日 (ED) は、「BAX855 の投与が 1 回以上行われた任意の暦日」と定義する。

いており、算出される用量は、目標とする FVIII 活性や IR によって変動する³⁰⁾。また、出血時の用量はアドベイトの豊富な使用経験（用量範囲：10～60±5 IU/kg）に基づいている^{37) 38) 39) 40)}。

治療期間は、ガイダンス (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009) で推奨されている FVIII 製剤の医薬品販売承認に必要な最短治療期間に従い、定期補充療法では 50 ED 以上、出血時補充療法では 6 カ月とした³²⁾。

本治験は非盲検試験であった。本治験の PK 評価集団の全被験者に、BAX855 の対照薬としてアドベイトを投与した。最初に被験者は PK-1 でアドベイトの投与を受け、次に PK-2 で BAX855 の投与を受けた。PK 特性が経時的に一貫しているかどうか評価するため、50 ED 以上投与後 (PK-3) に BAX855 の PK を再評価することとした。本治験では、定期補充療法及び出血時補充療法におけるアドベイトと BAX855 の止血効果の比較は行わなかった。

本治験の主要目的は、BAX855 の定期補充療法を受けた被験者と出血時補充療法を受けた被験者の ABR を比較することであったため、出血時補充療法群は、定期補充療法の有効性に関する対照群とみなされる。

有効性に関する副次目的は、出血の治療に必要とされる BAX855 の投与回数、出血の発現間隔、及び各治療群における BAX855 の体重換算消費量であった。出血の治療の有効性は、4 段階有効性評定尺度を用いて被験者が判定することとした。また、Haemo-SYM 質問票 [血友病患者集団 (成人) への使用において妥当性を持つ血友病特有の症状に関する質問票] を用いて、出血及び疼痛の重症度に関する患者報告アウトカムを収集し⁴¹⁾、SF-36 (妥当性を持つ尺度で広く使用されている質問票) を用いて、HRQoL を評価した。

免疫原性について、FVIII に対するインヒビター、FVIII、PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体 (IgG, IgM)、並びに CHO たん白質に対する抗体を評価した。安全性評価項目には、BAX855 投与後の有害事象 (AE) の発現率、バイタルサイン及び臨床検査パラメータの変化が含まれた。

第 II/III 相臨床試験の治験計画の詳細に関しては、治験総括報告書 (CSR) 261201 Section 9 を参考のこと。

2.5.1.4.1.2 治験対象集団

261201 試験では、欧州、北米、アジア及びオーストラリアの治験実施医療機関で合計 159 例の被験者を登録した (CSR 261201 Synopsis)。最大の解析対象集団 (FAS) は 138 例の被験者で構成され、このうち 121 例が BAX855 の定期補充療法群、17 例が BAX855 の出血時補充療法群に割付けられた。治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPAS) は、治験参加期間全体を通して最初に割付けられた用量の投与を受け、予め規定されたコンプライアンスの要件を満たした 118 例の被験者で構成され (CSR 261201 Section 9.7.1.1.2 及び「臨床に関する概括評価」Section 2.5.4.1)，このうち 101 例が定期補充療法群、17 例が出血時補充療法群であった。BAX855 の治療群に割付けられた 138 例の被験者のうち、BAX855 の投与を受けた 137 例を安全性解析対象集団 (SAS)

とした。定期補充療法群の 26 例の被験者については、薬物動態の最大の解析対象集団 (PKFAS) として評価した。また、スクリーニング期間中 (登録から BAX855 の初回投与まで) にアドベイトの投与を受けた合計 151 例の被験者を、アドベイトの安全性解析対象集団 (ASAS) とした。FAS の 126 例の被験者が本治験を終了し、定期補充療法群の 12 例が本治験を早期中止した (CSR 261201 Section10.1, 表 1 及び表 2.7.4-26)。

261201 試験に登録された被験者はすべて男性であった。FASにおいて、定期補充療法群及び出血時補充療法群のほとんどは白人で [定期補充療法群 : 93/121 例 (76.9%)、出血時補充療法群 : 11/17 例 (64.7%)]、次に多かったのはアジア人であった [定期補充療法群 : 27/121 例 (22.3%)、出血時補充療法群 : 6/17 例 (35.3%)] (CSR 261201 表 4)。ベースライン時の年齢 (中央値) は 29.0 歳 (範囲 : 12~58 歳) で、定期補充療法群 (中央値 28.0 歳、範囲 : 12~58 歳) と出血時補充療法群 (中央値 32.0 歳、範囲 : 13~56 歳) で同程度であった。138 例中 25 例 (18.1%) の被験者が、12~18 歳未満の青年期患者であった [定期補充療法群 : 23/121 例 (19.0%)、出血時補充療法群 : 2/17 例 (11.8%)] (CSR 261201 表 3)。FASにおいて、ベースラインで標的関節が 0 カ所であった被験者数は、成人患者 (30/113 例、26.5%) と比較して、青年期患者 (14/25 例、56.0%) に多くみられた (CSR 261201 表 4)。ベースラインにおける標的関節数は、本治験前の治療に影響されていた。本治験前に定期補充療法を受けていた出血時補充療法群 (17 例) の被験者はいなかったが、定期補充療法群ではほとんどの被験者 (100/121 例) が本治験前に定期補充療法を受けており、ベースラインで標的関節が 0 カ所であった被験者数は、出血時補充療法群 (2/17 例、11.8%) と比較して定期補充療法群 (42/121 例、34.7%) で顕著に多かった (CSR 261201 表 4)。PKFAS の青年期患者の割合は (8/26 例、30.8%)、他の解析対象集団と比較して高かったため、ベースラインで標的関節が 0 カ所であった被験者の割合は、他の解析対象集団と比較して PKFAS (13/26 例、50%) で高かった (CSR 261201 表 4, 表 6, 表 8, 表 10, 表 12 及び表 2.7.4-27)。

SASにおいて、最も多く報告された遺伝子変異は、137 例中 29 例 (21.2%) の被験者に認められたイントロン 22 の逆位であった (表 2.7.4-28)。被験者の多くが、過去に A 型肝炎ウイルス (HAV) (57/137 例、41.6%) 及び B 型肝炎ウイルス (HBV) (81/137 例、59.1%) のワクチン接種を受けていた。137 例中 22 例 (16.1%) は、C 型肝炎治療のための PEG 化インターフェロンの使用、又は第 I 相臨床試験 (261101 試験) 参加中の BAX855 の使用のいずれかの PEG 化製剤の投与歴があった (表 2.7.4-29)。

2.5.1.4.1.3 日本における治験対象集団

261201 試験に登録された被験者 159 例中 12 例が日本で登録された。

そのうち 11 例が BAX855 の定期補充療法群に割付けられ、11 例すべての日本の被験者は FAS 及び PPAS に含まれた。日本の被験者の年齢範囲は 19~50 歳であった [中央値 : 30.0 歳、平均値 (SD) : 34.2 (11.87) 歳]。日本の被験者 11 例中 5 例には、スクリーニング時に標的関節が認められなかった (「臨床的安全性の概要」表 2.7.4-45 及び表 2.7.4-46)。日本の被験者の年齢特性及びスクリーニング時の標的関節の状況は、定期補充療法群の全被験者と同程度であった。

日本の被験者 11 例すべてが BAX855 の投与を受けた。そのうち 10 例は治験を終了し、1 例（被験者 233001）は有害事象〔重篤な有害事象（筋肉内出血），Section 2.5.5.6 参照〕により早期に治験を中止した。PK 評価には、日本の被験者 2 例（被験者 233001 及び 237002）が含まれた（表 2.5-11）。

他の 1 例（被験者 237001）は、スクリーニング前に FVIII に対するインヒビター発現の既往歴（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.4 BU 以上、又はベセスダ法で 0.6 BU 以上）があり、本治験の選択及び除外基準に適合しなかったため早期に治験を中止したが（スクリーニング不適格例）、スクリーニング期間中にアドベイトの投与を受けたため、ASAS の解析に含まれた（表 2.5-11 及び「臨床的安全性の概要」 Section 2.7.4.1.3.2.1）。

2.5.1.4.2 用量漸増試験（261101 試験）

2.5.1.4.2.1 治験のデザイン及び根拠

第 I 相、前向き、非盲検、クロスオーバー、用量漸増試験では、治療歴のある重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の評価可能な成人患者（18～65 歳）合計 18 例において、同一用量で BAX855 とアドベイトを比較することにより、安全性及び PK パラメータを評価することとした。アドベイトは、BAX855 と同じ出発物質を用いて製造されるため、適切な対照薬であると考えた。また、アドベイトは、臨床試験及び市販後経験も豊富である。

本治験は 2 つの用量コホートで構成された。コホート 1 は評価可能例 8 例で、最初に 96 時間以上の休薬期間後、アドベイト 30 IU/kg を単回投与し、次に 96 時間以上の休薬期間後、BAX855 を同一用量で単回投与することとした。コホート 2 は評価可能例 10 例（うち日本の被験者 2 例）で、コホート 1 と同様に休薬期間を設け、60 IU/kg のアドベイトを単回投与し、続いて 60 IU/kg の BAX855 を単回投与することとした。安全上の理由から、データモニタリング委員会（DMC）がコホート 1 の PK 及び安全性データを評価した後に、コホート 2 の被験者への投与を開始した。重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の成人 PTP18 例を評価可能例とする目標症例数は、rFVIII 製剤の PK 試験では標準的であり³²⁾、クロスオーバー試験においてアドベイトと比較した BAX855 の忍容性及び安全性の評価及び PK プロファイルの確認に十分な記述的データが得られると考えられる。本治験の投与レジメンは、非臨床の PK 試験、効力を裏付ける試験、並びに単回投与及び反復投与 *in vivo* 毒性試験の結果から裏付けられていた。BAX855 及びアドベイトの 30 及び 60 IU/kg の用量は、用量 25～50 IU/kg を推奨している rFVIII 製剤に関する CHMP ガイダンス³²⁾と一致している。また、本治験で用いた休薬期間は、FVIII の循環 $T_{1/2}$ が 10～14 時間であることに一致している^{25) 26) 27) 28) 29)}。

AE、バイタルサイン及び臨床検査パラメータを含む安全性について、BAX855 投与後 4 週間モニタリングした。FVIII に対するインヒビター、及び FVIII、PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体（IgG 及び IgM）も測定した。

スクリーニング期間、休薬期間及び BAX855 投与後の安全性経過観察期間中に発現した出血は、アドベイトにより治療することとした。

第 I 相臨床試験の治験計画の詳細については、CSR 261101 Section 9 を参照のこと。

2.5.1.4.2.2 治験対象集団

261101 試験では、欧州の 3 施設及び日本の 2 施設で計 24 例の男性被験者を登録した。このうち 5 例には治験薬を投与しなかった。本治験を終了した被験者は全体で 19 例 (コホート 1: 9 例、コホート 2: 8 例、コホート 2 Japan: 2 例) であった (CSR 261101 Section 10.1)。

被験者の年齢の範囲は 18~60 歳、平均値は 32.0 歳 (中央値: 29.0 歳) であった (表 2.7.4-20)。スクリーニング時の病歴は、この被験者集団の既存の疾患 (血友病 A, C 型肝炎及び血友病性関節症) と一致していた (表 2.7.4-22)。FAS のいずれのコホートにも、既存の PEG に対する抗体を有する被験者はいなかった (CSR 261101 表 11 及び表 12)。

2.5.1.4.3 臨床開発プログラムのガイダンス

治験デザイン、治験対象集団、及び薬物動態のデザインは、血友病 A 患者を対象とした FVIII 製剤の臨床試験に関するガイダンス (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009³²⁾) を遵守している。治療期間は、ガイダンス (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009³²⁾) で推奨されている FVIII 製剤の医薬品販売承認に必要な最短治療期間に従い、定期補充療法では 50 ED 以上、出血時補充療法では 6 カ月とした。

出血時補充療法の用法・用量は、ヒト血漿由来の FVIII 製剤及び遺伝子組換え型 FVIII 製剤における欧州医薬品製品概要の主要項目 (Core SmPC) に関するガイダンスに基づいて選定されており、算出された用量は、目標とする FVIII 活性や補正回収率 (IR) によって変動した³⁰⁾。

青年期患者の組入れの妥当性は、ICH M3 ガイダンス第 12 節³³⁾ 及び ICH E11 ガイダンス (小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス)⁴²⁾ に概説される非臨床安全性試験の要件に基づくものであった。

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施基準に対する準拠

本「臨床に関する概括評価」に記載した試験は、治験実施計画書、日米 EU 医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施基準に関するガイダンス E6 (ICH GCP, 1996 年 4 月)⁴³⁾、米国連邦規則集 (US CFR) タイトル 21、欧州臨床試験指令 (2001/20/EC, 2005/28/EC)⁴⁴⁾、並びに各國及び各地域の適用される規制要件に従って実施された。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

BAX855 の製造工程では、バクスター社の既承認のアドベイト (遺伝子組換え型 FVIII, 凍結乾燥製剤) の原薬 (BDS) を出発物質として用いる。FVIII の循環時間を延長し、アドベイトより優れた薬理学的プロファイルとするため、rFVIII 分子に PEG を化学修飾された。工程の開発は、管理された状態で実施され、実質的に FVIII 活性に影響しない。PEG 化後、精製及び濃縮し、予め処方する (2.3.S.2 「製造」)。

第 I 相臨床試験及び第 II/III 臨床試験 (主要試験) 中に、BAX855 の製造に用いる出発物質 (アドベイト BDS) の出発物質の製造工程が変更された。また、主要試験に用いられたアドベイト BDS は、スイス Neuchâtel (NE) 及び米国カリフォルニア州 Thousand Oaks (TO) にあるバクスター社の 2 カ所の製造施設で製造された (2.3.S.2 「製造」)。

アドベイト BDS の製造工程の変更前後の BAX855 BDS のロット間、及び異なる製造施設で製造された BAX855 BDS のロット間の同等性を証明するため、BAX855 BDS の広範な生化学的特性解析を実施した (2.3.S.2 「製造」)。構造的及び機能的特性解析の結果、第 I 相臨床試験及び第 II/III 相臨床試験中に実施されたアドベイト BDS の出発物質の製造工程の変更は、重要な製剤の特性に影響を及ぼすことはなく、高い工程一貫性が確認された (3.2.S.2.6 「製造工程の開発の経緯」)。工程変更の結果として、該当する製造キャンペーンについて規格不適合の結果は認められなかつた (3.2.S.4.4 「ロット分析」)。

バクスター社は第 II/III 相臨床試験中に、BAX855 の最終製剤 (FDP) の製造を TO 施設から NE 施設に移転した。製造工程の移転に伴い、バイアルサイズが TO での 10 mL バイアルから NE での 6 mL バイアルへ、さらに施栓系も変更された。第 II/III 相臨床試験中に BAX855 BDS の製造工程の変更はなかった。構造的及び機能的特性解析の結果、バイアル及びゴム栓の形態変更を含む製造工程の移転は、BAX855 FDP の重要な製剤特性に影響を及ぼさなかつた (3.2.P.2.3 「製造工程の開発の経緯」)。NE 施設への工程移転の結果として、該当する製造キャンペーンについて、規格不適合の結果は認められなかつた。高温下で保存した場合、NE 施設で製造された BAX855 の FDP は、TO 施設で製造された BAX855 の FDP に比べて安定性が低かつた。しかし、冷蔵で保存した場合、同等の安定性が認められた。

結果的に、261201 試験において、TO 施設で製造された BAX855 のロットと、NE 施設で製造された BAX855 のロットの投与回数を比較した。NE で製造された製剤の投与回数は、NE の製剤のみの投与が 1,185 回 (17.5%)、TO と NE の製剤を合わせた投与が 81 回 (1.2%) と限られており、TO による製剤の投与回数は計 5,433 回 (80.5%) であり、製造ロットが記録されていなかつた投与は 54 回 (0.8%) であった (CSR 261201 表 89)。NE の製剤の投与が限られていたため、統計解析又は TO の製剤の投与との比較を実施できなかつた。しかし、被験者の投与プロファイルを目視検査した結果、TO の製剤と比較して、NE の製剤の投与後の出血パターンに明らかな差は認められなかつた (CSR 261201 Section 11.3.1.2.6)。したがって、異なる製造施設で製造されたロット

トを投与した被験者における出血を比較した限りでは、BAX855 の有効性に対する製造施設の影響は認められなかった。

2.5.2.2 用量の比較

第 I 相臨床試験 (261101 試験) 及び第 II/III 相臨床試験 (261201 試験) において、各用量の BAX855 の PK 特性について、同用量で投与したアドベイト（同一出発物質を用いて製造されるため、適切な対照薬である）と比較した (Section 2.5.1.4.1, Section 2.5.1.4.2, Section 2.5.3.2)。これらの治験において、凝固 1 段法で測定した BAX855 の $T_{1/2}$ の平均値はアドベイトの 1.4~1.5 倍、平均滞留時間 (MRT) の平均値はアドベイトの 1.4~1.5 倍、時間 0 から無限大までの濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の平均値はアドベイトの 1.9 倍と推定され (表 2.7.2-21 及び CSR 261201 表 15)，PEG 化製剤による投与間隔の隔日又は週 3 回から週 2 回への延長が可能であることが示唆された。また、PK パラメータの增加倍数は青年期患者と成人患者で一致しており、BAX855 の PK 評価項目は、初回 PK 時と 50 ED 後の反復 PK 時で一致していた (CSR 261201 表 15)。

2.5.2.3 用量の選定

出血の治療における用量と投与期間は、FVIII 欠損の重症度、出血の部位と範囲、患者の臨床状態により決定する⁴⁵⁾。生命を脅かす出血の場合、補充療法の慎重なモニタリングが必要である。

FVIII の推奨用量の算出は、体重 1 kg 当たり 1 IU の FVIII は、血漿中 FVIII 濃度を 2 IU/dL 上昇させるという経験的所見に基づいている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。IU/dL (又は%) で表される FVIII レベルの *in vivo* ピークの推定上昇値は、以下の式で推定される。

$$\text{FVIII の推定上昇値 (IU/dL 又は\%)} = [\text{総投与量 (IU) / 体重 (kg)}] \times 2 \text{ (IU/dL) / (IU/kg)}$$

目標とする FVIII レベルの *in vivo* ピーク上昇値を達成するための投与量は、以下の式を用いて算出できる。

$$\text{投与量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \text{目標とする FVIII の上昇値 (IU/dL 又は\%)} \times 0.5 \text{ (IU/kg) / (IU/dL)}$$

患者の PK ($T_{1/2}$, *in vivo* 回収率) 及び臨床反応は変動する可能性がある。BAX855 の投与量及び投与頻度は、個々の臨床反応に応じて選定すべきである。

妥当性が証明された検査 (凝固 1 段法又は発色性合成基質法) により血漿中 FVIII 活性のモニタリングを行い、適切な FVIII レベルが達成され、維持されていることを確認すべきである。

2.5.2.3.1 定期補充療法

2.5.2.3.1.1 定期補充療法

BAX855 は、親分子であるアドベイトよりも低頻度で投与するように設計されている。261201 試験で用いる定期補充療法の用法及び固定用量 (45 ± 5 IU/kg を週 2 回) は、ほとんどの被験者の FVIII 活性が常に 1%以上となるよう設定された³⁵⁾³⁶⁾。これは、アドベイトと比較して BAX855 の $T_{1/2}$ が 1.4~1.5 倍であったこと及び第 I 相臨床試験 (261101 試験) の被験者における $T_{1/2}$ 及び IR の結果を基に算出された (CSR 261201 Section9.4.1.2.1)。

40~50 IU/kg、週 2 回の BAX855 の定期補充療法の予定の用法・用量が、261201 試験の推奨用量であった。この用法・用量は、出血時補充療法と比較して、出血の予防及び減少に有効であった。

投与間隔の中央値 [四分位範囲 (Q1, Q3)] が 3.57 (3.52, 3.71) 日、投与 1 回当たりの投与量の中央値 (Q1, Q3) が 44.83 (43.23, 46.62) IU/kg の週 2 回の定期補充療法により、出血時補充療法と比較し平均 ABR が 50%以上減少した (表 2.7.4-30)。

このように、261201 試験は主要評価項目を達成した。BAX855 による定期補充療法を受けた 120 例の被験者 (FAS) における ABR の平均の点推定値 [95%信頼区間 (CI)] [4.3 (3.4, 5.5) 回] は、出血時補充療法を受けた 17 例の被験者における ABR [43.4 (25.2, 74.8) 回] と比較して、有意に減少した (片側 p 値 < 0.0001) (CSR 261201 表 18)。標的関節の有無 (p < 0.0001) 及び年齢グループ (p < 0.0001) の影響を検討したいずれの代替モデルにおいても、治療効果の推定値は一貫していた (CSR 261201 表 21)。定期補充療法群の 120 例中 118 例 (98%) の被験者は、投与量の変更を行うことなく治療開始時の推奨用量で治療を継続したが、2 例の被験者は定期補充療法中に推奨用量を変更し、用量を 60 IU/kg に增量した (臨床的有効性の概要 Section 2.7.3.2.1)。

261201 試験での PPAS (推奨用量及び投与頻度でほとんどの投与を受けた被験者集団) における ABR を、治療群及び出血部位別に表 2.5-2 に示す (CSR 261201 Section11.3.1.2.1)。

表 2.5-2 治療群、出血部位、及び原因別 ABR
(261201 試験、PPAS)

Bleeding Site and Etiology	On-demand Treatment N = 17 Median (Q1; Q3)	Routine Prophylaxis N = 101 Median (Q1; Q3)
Overall	41.5 (31.7; 51.1)	1.9 (0.0; 5.8)
Joint	38.1 (24.5; 44.6)	0.0 (0.0; 2.0)
Non-joint	3.7 (2.1; 9.3)	0.0 (0.0; 2.1)
Spontaneous	21.6 (11.2; 33.2)	0.0 (0.0; 2.2)
Traumatic	9.3 (0.0; 25.5)	0.0 (0.0; 2.0)

出典：CSR 261201 表 78

本治験前に別のFVIII濃縮製剤の定期補充療法を受けていた98例の被験者のうち, 91例(92.9%)のBAX855の定期補充療法中の投与頻度は, 本治験前の定期補充療法と比較して, 中央値(Q1, Q3)で33.70(8.10, 37.09)%減少し(「臨床的有効性の概要」表2.7.3-27, 表2.7.3-31), これはBAX855の定期補充療法では, 1週当たりの投与回数が1回以上減少することに相当する.

2.5.2.3.2 出血の治療

出血の治療におけるBAX855の投与ガイダンスを, 表2.5-3に示した. 血漿中のFVIII活性値を記載値(IU/dL又は%)以上に維持する必要がある.

表2.5-3 出血の治療のためのBAX855の用量

出血の種類	必要とされるFVIII レベル(IU/dL or %)	投与量(IU/kg)	投与頻度
軽症 初期の関節内出血, 軽度の筋肉内出血, 軽度の口腔内出血(鼻出血を含む)	20~40	10~20	12~24時間の間隔で追加投与を出血が消失するまで行う.
中等症 中等度の筋肉内出血, 口腔内出血, 著明な/より広範な関節内出血, 及び既知の外傷	30~60	15~30	12~24時間の間隔で追加投与を出血が消失するまで行う.
重症/生命を脅かす出血 消化管出血, 頭蓋内出血, 腹腔内出血, 胸郭内出血, 中枢神経系の出血, 咽頭後隙/後腹膜腔又は腸腰筋鞘内の出血, 骨折, 頭部外傷	60~100	30~60	8~12時間の間隔で追加投与を出血が消失するまで行う.

略語: FVIII = 血液凝固第VIII因子, IU = 国際単位

上記の出血の種類別に示した必要とされる血漿中FVIII活性値のガイダンスは, EMAのヒト血漿由来/組換え型血液凝固第VIII因子製剤のCore SmPCに関するガイダンスに基づいている³⁰⁾. 推奨用量は, 261201試験で用いた出血の治療のガイダンスより設定した(CSR 261201 Section 9.4.1及びSection 11.3.4). 261201試験におけるこのような出血の治療ガイダンスは, 治験担当医師の医学的判断に基づいて調節されることがある.

261201試験(FAS)において, 投与後30分のIR値は約2(IU/dL)/(IU/kg)で, 凝固1段法により測定したIRの平均値は, 治験期間を通して一定であった[2週来院時:2.183(IU/dL)/(IU/kg), 3ヵ月:2.283(IU/dL)/(IU/kg)](CSR 261201表17). この結果は, 表2.5-3に記載した出血の治療のための用量計算の裏付けとなっている.

治療歴のある重症型血友病 A 患者の出血の治療における BAX855 の有効性が、261201 試験において示された。PPAS における出血の治療のための 1 回当たりの投与量の中央値 (Q1, Q3) は、出血全体で 29.0 (20.0, 39.2) IU/kg であった [軽症出血 : 25.5 (16.9, 37.6) IU/kg, 中等症出血 : 30.9 (23.0, 43.1) IU/kg, 重症出血 : 36.4 (29.0, 44.5) IU/kg] (「臨床的有効性の概要」表 2.7.3-14)。出血の治療における有効性を、表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4 出血の治療における有効性の概要
(261201 試験, PPAS)

Location of Bleeding Episode	All	Joint	Non-joint
Number of Bleeding Episodes Treated	518	394	124
Number of Infusions to Treat Bleeding Episodes	1 infusion	85.5%	85.8%
	2 infusions	10.4%	10.7%
	Total (1 or 2 infusions)	95.9%	96.4%
Rate of Success in the Treatment of Bleeding Episodes ^a	Excellent or good	96.1%	97.0%
			93.5%

^a Excellent was defined as full relief of pain and cessation of objective signs of bleeding; good was defined as definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding

出典 : CSR 261201 表 81

これらの結果から、治療歴のある重症型血友病 A 患者における、出血の治療について BAX855 の有効性が確認された。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

非臨床の PK 試験、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の結果は、重症型血友病 A 患者における BAX855 の安全性及び PK を評価したヒト初回投与試験の開始の裏付けとなった (2.4 「非臨床試験の概括評価」)。

2.5.3.1 緒言

非臨床試験において、PEG 化製剤の主要な薬力学的特性、安全性薬理特性及び PK 特性が証明された。 *In vitro* 試験では、BAX855 の活性と血液凝固系との相互作用を示す、カニクイザル、ラット及びヒト血漿における活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の用量依存的な短縮が認められた。効力を裏付ける試験に用いたいずれのモデル (尾端出血モデル及び頸動脈閉塞モデル) においても、BAX855 はアドベイトと比較してより長時間の有効性を示した。安全性薬理試験では、BAX855 及びアドベイトのいずれについても血栓形成性は認められず、検討した最高用量で心血管系及び呼吸器系のパラメータへの悪影響は認められなかった (2.4 「非臨床試験の概括評価」)。

BAX855 投与後の FVIII 活性の延長が PK 試験で示され, MRT が FVIII ノックアウトマウス (1.6 倍) , ラット (1.2 倍) , 及びカニクイザル (1.4~1.6 倍) でアドベイトより長かった (2.4 「非臨床試験の概括評価」) .

ラットにおいて, 放射性同位元素で標識した BAX855 の単回静脈内投与後の体内動態を 6 週間追跡した. $[^3\text{H}]$ PEG-FVIII の分布で, 放射活性の最高濃度は血漿, 血液, 腸間膜リンパ節, 脾臓, 肝臓, 副腎及び腎臓で認められた. 結論として, この試験の結果から, $[^3\text{H}]$ PEG-FVIII は細胞性血液成分に結合することなく分析した組織に分布し, 放射活性は尿及び糞を介して 6 週以内に定量的に排泄されることが示された (2.4 「非臨床試験の概括評価」) .

2.5.3.2 臨床試験における薬物動態

B ドメイン欠損 rFVIII 製剤及び完全長 rFVIII 製剤 (PEG 化 B ドメイン欠損 rFVIII 製剤を含む) における凝固 1 段法と発色性合成基質法を用いた FVIII 活性の測定に関する検査内及び検査間のバラツキは, 既知の問題である^{48) 49) 50) 51) 52)}. これらの 2 つの検査で測定した活性のバラツキの程度は, 製剤の種類 (完全長 rFVIII 製剤に比べて, B ドメイン欠損 rFVIII 製剤の相違が大きいと報告されている^{50) 51) 52)}), APTT 試薬の原料及び組成等の複数の変数に左右されると考えられる⁵³⁾. しかし, このバラツキの原因をよりよく理解するためには, 更なる研究が必要である. ここで, バクスター社は BAX855 及びアドベイトについてこれら 2 つの検査間のバラツキを検討した, *in vitro* 試験及び国際共同試験の予備的な結果を提示する.

バクスター社は, FVIII 欠乏血漿に濃度の異なる BAX855 又はアドベイトを添加した検体を用いた *in vitro* 試験において, このバラツキを評価した (PD_VB_041402) . 世界中で最もよく用いられている FVIII 活性の検査法である, 15 種類の凝固 1 段法及び 3 種類の発色性合成基質法を用いて, FVIII 活性として 0.80, 0.50, 0.20 及び 0.05 IU/mL 添加した検体中の FVIII 活性 (FVIII:C) を測定した. 凝固 1 段法における FVIII:C の回収率 (平均値) は, アドベイト (119%) 及び BAX855 (109%) で同程度であった. FVIII 活活性 0.8 IU/mL における検査のバラツキはアドベイトで 6%, BAX855 で 14% であり, 最低 FVIII 活活性においてより大きなバラツキが認められた (最大 22%). 発色性合成基質法 (3 種類) における *in vitro* 回収率 (平均値) は, アドベイトで 133%, BAX855 で 134% であった. この試験で, FVIII 活性の検査において BAX855 とアドベイトは類似した反応を示し, 患者の投与後検体の検査に凝固 1 段法及び発色性合成基質法がいずれも使用可能であることが明らかになった (表 2.5-5) .

表 2.5-5 凝固 1段法と発色性合成基質法の測定結果の比較（社内試験）

Product	Target FVIII activity (IU/mL)	Mean clot/chrom ratio	Clot Actin FSL/chrom ratio
ADVATE	0.80	0.86	0.92
	0.50	0.87	0.91
	0.20	0.88	0.93
	0.05	0.96	1.07
	Mean	0.89	0.96
BAX 855	0.80	0.79	0.84
	0.50	0.83	0.87
	0.20	0.78	0.85
	0.05	0.85	0.97
	Mean	0.81	0.88

出典 : Cross-Study Report, PD_VB_041402

社内試験の結果を確認するため、バクスター社内で実施した *in vitro* 試験と同様の国際共同試験を実施中である (PD_VB_061403)。臨床検査施設の条件下で FVIII 製剤の検査方法を評価するため、制約や標準化のための要件を設げずに、各々の臨床検査施設で利用可能な FVIII 活性の検査を実施する試験参加施設を募集した。バクスター社は約 35 施設に参加を呼びかけ、最低 20 施設から結果が得られた時点で試験を終了する予定である。中間報告書作成時点で、5 施設から結果の報告を受けている (PD_VB_061403)。これらの 5 施設で凝固 1段法及び発色性合成基質法を用いて測定された FVIII 活性の検査結果のバラツキは、社内で実施した試験の結果と類似していた (表 2.5-6)。いずれの試験でも、低い FVIII 濃度においてアドベイト及び BAX855 のいずれもバラツキがより大きくなる傾向が見られた。バクスター社は、終了した試験の結果から、使用するキット、機器、APTT 試薬に関係なく、BAX855 投与後のモニタリングに、凝固 1段法及び発色性合成基質法のいずれの検査方法も使用可能であると考える。

表 2.5-6 凝固 1 段法と発色性合成基質法の測定結果の比較 (国際共同試験)

Product		Target FVIII activity (IU/mL)	Mean clot/chrom ratio
ADVATE	Baxter's in-house study one-stage clot (n=15) chromogenic (n=3)	0.80	0.86
		0.50	0.87
		0.20	0.88
		0.05	0.96
		Mean	0.89
	Collaborative field study (interim update) One-stage clot (n=5) chromogenic (n=2)	0.80	0.82
	0.20	0.89	
	0.05	1.28	
	Mean	1.00	
BAX 855	Baxter's in-house study one-stage clot (n=15) chromogenic (n=3)	0.80	0.79
		0.50	0.83
		0.20	0.78
		0.05	0.85
		Mean	0.81
	Collaborative field study (interim update) one-stage clot (n=5) chromogenic (n=2)	0.80	0.83
		0.20	0.82
		0.05	1.26
		Mean	0.97

Note: Mean data from one-stage clotting data from all 5 laboratories, reporting one-stage clotting and the 2 laboratories reporting chromogenic results were used for calculation.

出典 : Interim Cross-Study Report, PD_VB_061403

261101 試験 (第 I 相用量漸増試験) 及び 261201 試験 (主要試験) における主要な PK 評価は, 凝固 1 段法に基づいている。治験実施計画書に規定する通り, 発色性合成基質法による評価は補助的なものとした。いずれの検査法も妥当性が確認されており, 検体中の FVIII の絶対濃度とは関係なく, 妥当な結果を示すものの, 臨床施設において各被験者の投与量の算出に用いられる IR 及び $T_{1/2}$ を測定するには, 凝固 1 段法の方がより容易に実施できることから, 主要な PK 評価として凝固 1 段法を選択した (5.3.1.4 「生物学的及び理化学的分析法検討の報告書」)。また, 凝固 1 段法は BAX855 力価の測定にも使用した。このように各被験者の投与量の算出に同じ検査法を用いたため, 異なった検査法での結果の違いによる投与量の過誤, 特に不十分な投与量となる懸念はない⁵⁴⁾。

2.5.3.2.1 薬物動態の結果

BAX855 及びアドベイトを用量 30, 45 及び 60 IU/kg で単回投与したときの PK パラメータの平均値を, 表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7 BAX855 とアドベイトの PK パラメータの算術平均値 (SD) の比較
(凝固 1 段法, PKFAS)

	Cohort 1:30 IU/kg Dose Level (Study 261101) N = 8		45 IU/kg Dose Level (Study 261201) N = 26		Cohort 2:60 IU/kg Dose Level (Study 261101) N = 8 ^a	
Parameter	BAX 855	ADVATE	BAX 855	ADVATE	BAX 855	ADVATE
T _{1/2} (h)	13.60 ± 2.786	9.90 ± 1.702	14.30 ± 3.838	10.40 ± 2.244	16.64 ± 3.597	11.11 ± 1.835
MRT (h)	18.41 ± 3.875	12.88 ± 2.894	19.56 ± 5.315	12.86 ± 3.044	21.86 ± 3.791	15.14 ± 2.882
CL (dL/(kg·h))	0.0215 ± 0.00721	0.0377 ± 0.01538	0.02760 ± 0.020288	0.04551 ± 0.021725	0.0198 ± 0.00408	0.0315 ± 0.00915
IR (IU/dL:IU/kg)	2.73 ± 0.586	2.58 ± 0.658	2.493 ± 0.6944	2.372 ± 0.5357	2.49 ± 0.378	2.34 ± 0.543
AUC _{0-∞} (IU·h/dL)	1540.64 ± 432.443	913.04 ± 314.282	2073.3 ± 778.41	1168.0 ± 425.40	3096.08 ± 736.259	2055.58 ± 597.858
V _{ss} (dL/kg)	0.3760 ± 0.06854	0.4533 ± 0.09936	0.4715 ± 0.14602	0.5487 ± 0.20213	0.4223 ± 0.04747	0.4609 ± 0.09544
C _{max} (IU/dL)	82.88 ± 16.479	78.38 ± 20.325	113.68 ± 30.259	108.45 ± 26.250	146.75 ± 23.057	141.00 ± 32.523
T _{max} (h)	0.60 ± 0.263	0.58 ± 0.174	0.397 ± 0.2632	0.296 ± 0.1662	1.11 ± 1.219	0.75 ± 0.257

^b Data generated from 2 Japanese subjects in Cohort 2 are not included. A side-by-side comparison of the one-stage clotting assay results for the 2 Cohort 2 subjects from Japan against Cohort 2 revealed a number of outliers (CSR 261101 Section 11.3.1.2), therefore, Cohort 2 Japan data are not considered in the overall interpretation of PK data for BAX 855 and ADVATE.

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the curve (AUC) to infinity; CL = clearance; IR = incremental recovery; C_{max} = maximum concentration; MRT = mean residence time; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{1/2} = half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state

出典 : CSR 261101 表 20; CSR 261201 表 15

表 2.5-7 に示す通り、同用量の BAX855 とアドベイトの各パラメータの平均値の比較において、いずれの用量コホートにおいても、BAX855 の $T_{1/2}$ 、MRT 及び最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は長く、クリアランス (CL) は少なく、 $AUC_{0-\infty}$ は大きかった。IR、定常状態における分布容積 (V_{ss}) 及び最高血中濃度 (C_{max}) は同程度であった。

261201 試験において、アドベイトの PK に対する BAX855 の初回 PK (PK-2/PK-1)、及び BAX855 の初回 PK に対する 50 ED 以上後の BAX855 の反復 PK (PK-3/PK-2) の比較より、次のような増加倍数の平均値が算出された (表 2.5-8)。

表 2.5-8 アドベイトの PK に対する BAX855 の初回 PK の比 (PK-2/PK-1)
及び BAX855 の初回 PK に対する BAX855 の反復 ^aPK の比 (PK-3/PK-2) の平均値±SD
(凝固 1 段法、261201 試験)

PK Parameter	Ratio Initial BAX 855 PK/ ADVATE PK (PK-2/PK-1) N = 26	Ratio Repeat BAX 855 PK ^a / Initial BAX 855 PK (PK-3/PK-2) N = 22
$T_{1/2}$ (h)	1.382±0.2535	1.181±0.4730
MRT (h)	1.515±0.1786	1.101±0.2567
CL (dL/(kg·h))	0.6128±0.27532	1.0041±0.26671
IR (IU/dL:IU/kg)	1.093±0.3624	0.961±0.2249
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/dL)	1.897±0.9132	1.088±0.5045
V_{ss} (dL/kg)	0.902±0.2926	1.075 ±0.2843
C_{max} (IU/dL)	1.117 ±0.4708	0.949 ±0.2277
T_{max} (h)	1.597 ±1.0692	1.640 ±2.4797

^c After ≥50 exposure days

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the curve (AUC) from time 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state

出典：CSR 261201 表 15

アドベイトと比較して BAX855 に PK プロファイルの改善が認められた。BAX855 の初回 PK 評価時 (PK-2) の平均値は、アドベイト (PK-1) と比較して、 $T_{1/2}$ が 1.4 倍、MRT が 1.5 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が 1.9 倍であった。発色性合成基質法では、PK-1 と比較した PK-2 平均値は、 $T_{1/2}$ が 1.5 倍、MRT が 1.5 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が 2.2 倍となり、上記の結果が裏付けられた。予測された通り、PK-3 (50 ED 以上後) と PK-2 (初回評価) の比から、各被験者の BAX855 の PK パラメータが経時的に一定であることが確認され、少なくとも 50 ED の BAX855 の投与が、PK プロファイルにネガティブな影響を及ぼさないことが示唆された。凝固 1 段法より得られた PK-2/PK-1 及び PK-3/PK-2 パラメータの増加倍数は、発色性合成基質法の結果により裏付けられた (CSR 261201 表 15)。

用量漸増試験 (261101 試験) において推定された、アドベイトと比較した BAX855 の増加倍数の平均値は、261201 試験の結果により確認された。凝固 1 段法によるアドベイトと比較した

BAX855 の增加倍数の平均値は、MRT では 30 IU/kg 用量コホートでアドベイトの 1.4 倍、60 IU/kg 用量コホートで 1.5 倍、T_{1/2} では 30 IU/kg 用量コホートでアドベイトの 1.4 倍、60 IU/kg 用量コホートで 1.5 倍であった (表 2.7.2-21)。261101 試験において、コホート 1 に対するコホート 2 の AUC の幾何平均値の增加倍数は、BAX855 及びアドベイトのいずれにおいても 2 倍を超えており、よって用量の増加を反映していた (CSR 261101 Section 11.3.1 及び表 2.7.2-22)。

2.5.3.2.1.1 日本の被験者における薬物動態の結果

261101 試験において、日本の被験者 (2 例) のアドベイト投与後の T_{1/2} 及び MRT はコホート 2 と比較して短かったが、コホート 2 Japan の 1 例の被験者では、T_{1/2} 及び MRT における BAX855 のアドベイトに対する增加倍数はコホート 2 の範囲内であった。コホート 2 Japan の別の 1 例の被験者では、BAX855 投与後の T_{1/2} 及び MRT がコホート 2 の被験者と比較して非常に長かったため、T_{1/2} 及び MRT の增加倍数はより高値であった。コホート 2 の結果と同様に、日本の被験者における BAX855 の T_{1/2} 及び MRT はアドベイトと比較して延長を示しており、ピークトロンビンの結果についても類似していた (「臨床薬理の概要」Section 2.7.2.2.1.1、表 2.7.2-5、及び表 2.7.2-6 参照)。

261201 試験における日本の被験者 2 例の PK の結果においても、BAX855 の T_{1/2} 及び MRT はアドベイトと比較して延長を示した。BAX855 の CL はアドベイトより低値で、IR はアドベイトと同程度であった。日本の被験者 1 例において、BAX855 反復投与後の PK 評価の結果は、先の PK 評価の結果と一致していた。よって、日本の被験者の PK 結果は全被験者と同じ傾向を示していると考える (「臨床薬理の概要」Section 2.7.2.2.2.6、及び表 2.7.2-5 参照)。

2.5.3.2.2 薬物動態に影響を及ぼす要因

261201 試験では、妥当性が確認された ELISA 法を用いて FVIII、PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体 (IgG 及び IgM) を評価した。本治験中に FVIII、PEG-FVIII 又は PEG に対して持続的な結合抗体を発現した被験者はいなかった。

1 例の青年期患者においてアドベイト (PK-1) 及び BAX855 (PK-2) の PK 評価前に、既存の PEG-FVIII に対する結合抗体 (IgM、抗体価 1 : 160) 及び PEG に対する結合抗体 (IgM、抗体価 1 : 160) が認められたが、以後のすべての来院では陰性判定であった。当該被験者の FVIII に対する結合抗体が陰性判定であったことから、PEG-FVIII 抗体の陽性判定は抗 PEG 抗体によるものと考えられた。

治験開始時の T_{1/2} (アドベイト 5.3 時間、BAX855 6.6 時間) は、青年期患者全体の T_{1/2} の平均値 (PK-1 : 9.45 時間、PK-2 : 13.43 時間、凝固 1 段法による) に比べて短かった。治験終了時に、BAX855 の T_{1/2} は 11.7 時間に延長されたが、PK 評価を受けた青年期患者全体の平均値 (15.06 時間) に比べると短かった (CSR261201 Section 1.2.2.3.3)。

PK-1 及び PK-2 時に認められた PEG に対する結合抗体 (IgM) は、ELISA 法において非修飾 FVIII に結合しなかったことから、アドベイトのような非修飾 FVIII の T_{1/2} にネガティブな影響を及ぼさ

ないと考えられる。親和性の低い抗PEG抗体(IgM)は、理論的にはBAX855のPKに影響を及ぼすが、非修飾のアドベイトのPKには影響を及ぼさない。しかし、全青年期患者のPKの各平均値と比較すると、アドベイトとBAX855のPKパラメータの低下は同程度であった。アドベイトと比較したBAX855の $T_{1/2}$ 延長が低調であったが、これは結合抗体の有無を問わず本治験の他の被験者で認められた範囲内であった。また、当該被験者について報告された出血パターンや止血効果は、本治験の他の被験者と同程度であった。当該被験者のフォンヴィレブランド因子(VWF)抗原量がPK-1及びPK-2で57%（正常域下限）、PK-3で60%と低かったことが、実施した全PK評価における全体的なPKパラメータの低下の原因であると考えられる。当該被験者において特にPK-1及びPK-2の $T_{1/2}$ が短いことは、PEGに対する既存の抗体(IgM)とは関係ないと思われる（CSR 261201 Section 12.2.3.3）。

VWF抗原の濃度はBAX855の $T_{1/2}$ （スピアマンの相関係数：PK-2で+0.72、PK-3で+0.35）、MRT及び $AUC_{0-\infty}$ と正の相関を示すことが認められた。これはVWFが血漿中においてFVIIIの早期分解を防止することからも予測された通りである（CSR 261201 Section 11.3.1.4.5、図10、図11及び図12）⁵⁵⁾。

261201試験では各血液型の被験者数が少なく、血液型がPKパラメータに及ぼす影響について結論を出すことができなかった（CSR 261201 Section 11.3.1.4.5、図13、図14及び図15）。PK解析対象集団の被験者間変動が大きく、PKFASにおける傾向を示すことができなかった。

2.5.3.2.2.1 薬物動態に対する内因性要因の影響

年齢、性別、人種、腎機能障害又は肝機能障害等の内因性要因がPKの結果に及ぼす影響の解析は実施していない。261201試験は、12～18歳未満の青年期患者と18～65歳の成人患者を対象としていた。しかし、被験者間での差異、また青年期被験者が8例であったことから、年齢グループ間におけるPKパラメータの直接比較による結論は得られていない。

アドベイトと比較したBAX855の平均値〔標準偏差(SD)〕の増加倍数は、凝固1段法により $T_{1/2}$ が1.409(0.1469)倍、MRTが1.525(0.1852)倍、 $AUC_{0-\infty}$ が2.137(1.5600)倍であったことから（「臨床薬理に関する概括評価」Section 2.7.2.2.2.4及びCSR 261201表15）、12～18歳未満の青年期の被験者においても、BAX855のPKの結果の改善が示された。

2.5.3.2.2.2 薬物動態に対する外因性要因の影響

食事又は喫煙等の外因性要因は当該薬効分類に関連しないため、外因性要因がPKに及ぼす潜在的影響の解析は実施していない。他の併用薬又は他の薬物の相互作用の潜在的影響についても解析していない。

2.5.3.2.3 結論

用量漸増試験 (261101 試験) 及び主要試験 (261201 試験) での BAX855 及びアドベイトの同用量における PK パラメータから、PEG 化により重症型血友病 A 患者において FVIII の循環時間が延長することが示唆された。用量 30, 45 及び 60 IU/kg での循環時間は、アドベイトと比較して BAX855 の方が長かった。また、PK プロファイルから、 $AUC_{0-\infty}$ は用量の増加に比例して大きくなることが示された。

261201 試験での定期補充療法の用量である 45 ± 5 IU/kg において、アドベイトと比較した BAX855 の平均値は、凝固 1 段法で、 $T_{1/2}$ が 1.4 倍、MRT が 1.5 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が 1.9 倍増加した。発色性合成基質法においても、アドベイトと比較した BAX855 の平均値は、 $T_{1/2}$ が 1.5 倍、MRT が 1.5 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が 2.2 倍で、上記の結果が裏付けられた。PK パラメータの増加倍数は、青年期及び成人被験者で一致していた。

BAX855 の PK 評価項目は、初回 PK 時と 50 ED 以上の反復投与後の PK 時で一致しており、BAX855 の PK プロファイルが反復投与の影響を受けないことが示された。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1 コンプライアンス

PPAS は、規定されたコンプライアンスの要件を満たしていた被験者で構成される (CSR 261201 Section 9.7.1.1.2)。261201 試験では、定期補充療法群の被験者全 120 例 (100%) 及び出血時補充療法群の被験者全 17 例 (100%) が、破綻出血の治療に関するコンプライアンス基準 [軽症出血で 5 IU/kg 未満、中等症出血で 10 IU/kg 未満、及び重症出血で 25 IU/kg 未満の投与量で治療を行った出血 (軽症/中等症/重症) が 5 回以下] を満たした。一方、定期補充療法では、予め規定された基準を遵守した被験者の割合は出血の治療より低く、BAX855 の定期補充療法を受けた 120 例中 103 例 (85.8%) が、投与間隔 (5 日以上の投与間隔が 3 回以下)、最低投与量 (35 IU/kg 未満が投与の 10%以下)、最高投与量 (55 IU/kg 超が投与の 10%以下) の基準を遵守した (表 2.7.3-25)。

2.5.4.2 有効性の結果

261201 試験における主要解析対象集団は FAS であるが、ほとんどの投与が計画通りに行われているため、PPAS での結果は有効性に関する情報をより正確に示し、定期補充療法における予定推奨用量の適切性を評価することができる。したがって、本文書では、FAS (138 例) の結果は有効性に関する主要評価項目として示し、治験参加期間全体を通して最初に割付けられた用量の投与を受け、事前に規定した遵守要件を満たした被験者から成る PPAS (118 例) は (CSR 261201 Section 9.7.1.1)、有効性に関する副次的評価の記述的解析及び説明に用いる。[FAS 及び PPAS の結果の詳細については、CSR を参照のこと (CSR 261201 Section 11)。] 全体として、PPAS における有効性の結果と FAS における有効性の結果に大きな差異は認められなかった。両解析対象集団のすべての結果に関する参考情報を提示する。

有効性の解析は、BAX855 の有効性の観察期間（OPE）に基づいている。治験薬を投与した全被験者（137 例）の OPE の平均値（SD）は、定期補充療法群が 5.94（1.14）カ月、出血時補充療法群が 6.31（0.41）カ月であった（表 2.7.3-26）。用量の変更基準に該当し、60 IU/kg まで增量した 2 例の被験者については、用量変更後の OPE は、ABR 解析を打ち切りとした（CSR 261201 Section 9.7.1.2 及び Section 11.3.4）。

出血パターンへの季節の影響に関する解析は実施していない。定期補充療法群における被験者の登録パターンの分布は冬季及び春季に偏っていたが、北半球及び南半球の両方の治験実施医療機関において本治験を実施したため、潜在的な季節の影響は平均化されたと考える。さらに、被験者が好む野外活動によっては、同じ半球であっても夏季又は冬季に出血がより多く発現する可能性もある。

261201 試験において、FAS の被験者は、用量 45 ± 5 IU/kg の BAX855 を週 2 回投与する定期補充療法（120 例）又は用量 $10 \sim 60 \pm 5$ IU/kg の BAX855 を投与する出血時補充療法（17 例）を受けた。定期補充療法群における 1 回当たりの投与量の中央値（Q1, Q3）は 44.83（43.23, 46.62）IU/kg [平均値（SD）: 44.36（3.88）IU/kg]、投与間隔の中央値（Q1, Q3）は 3.57（3.52, 3.71）日 [平均値（SD）: 4.90（9.66）日] であったことから（表 2.7.4-30），本治験の被験者のほとんどが、BAX855 の定期補充療法を計画通り週 2 回、用量 45 ± 5 IU/kg で受けたことが示された。本治験前に別の FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた 98 例の被験者のうち 91 例（92.9%）では、本治験前の定期補充療法と比較して BAX855 の定期補充療法中の投与頻度が中央値（Q1, Q3）で 33.7（8.10, 37.09）% [平均値（SD）: 27.46（26.56）%] 低減した（「臨床的有効性の概要」表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-31）。これは、定期補充療法に BAX855 を用いた場合、1 週当たりの定期補充療法による投与回数が 1 回以上低減することに相当する。

2.5.4.2.1 主要有効性評価項目

261201 試験は、主要評価項目を達成した。負の二項分布モデルを用いた FAS の分析では、定期補充療法群/出血時補充療法群の ABR の平均値の比率が 0.10、95% CI は 0.06~0.19 であった。両側 95% CI の上限値が 0.5 を下回ったことから、統計的有意水準を 2.5% とすると、定期補充療法群の ABR の平均値が出血時補充療法群の ABR の平均値の半分以上であるという帰無仮説を棄却でき、対立仮説の正当性が証明された ($p < 0.0001$)（CSR 261201 表 18）。負の二項分布モデルを用いて推定された ABR の平均値は、BAX855 の定期補充療法群が 4.3（95% CI: 3.4, 5.5）回、出血時補充療法群が 43.4（95% CI: 25.2, 74.8）回であった。FAS における結果は、PPAS における定期補充療法/出血時補充療法の比率の平均値（95% CI）0.08（0.05, 0.14）， p 値 < 0.0001 によって裏付けられた（CSR 261201 表 19）。スクリーニング時の標的関節の有無及びスクリーニング時の年齢を共変量とし、観察期間の対数をオフセット項とする感度解析では、ABR の推定平均値が定期補充療法群で 4.4（95% CI: 3.4, 5.6）回、出血時補充療法群で 42.7（95% CI: 24.6, 74.0）回であり、負の二項分布モデルでの結果が確認された（CSR 261201 表 21）。ABR の年齢及び人種別のサブグループ解析については、Section 2.5.4.2.6.1 に示す。

これらの結果より、治療歴のある重症型血友病 A 患者において、計画通りに週 2 回の投与間隔及び用量 45 ± 5 IU/kg の定期補充療法として用いられた BAX855 は、出血時補充療法と比較して ABR の低減に有効であることが示された。

2.5.4.2.2 ABR の記述的解析

出血間隔は、出血時補充療法群より定期補充療法群の被験者で長かった (PPAS)。出血間隔が 1 カ月以下の被験者は、出血時補充療法群が 100% (17/17 例) であったのに対し、定期補充療法群では 15.8% (16/101 例) であった (表 2.7.3-34)。

治験参加期間全体を通して最初に割付けられた用量の投与を受け、規定されたコンプライアンスの要件を満たした PPAS の被験者において、定期補充療法群の 39.6% (40/101 例) の被験者で出血が 0 回であったのに対し、出血時補充療法群で出血が 0 回であった被験者はいなかった (0/17 例)。定期補充療法群では、被験者の 57.4% (58/101 例) に自然出血が認められず、57.4% (58/101 例) には関節内出血が認められなかった (表 2.7.3-34)。アドベイトによる定期補充療法でも同様に出血が 0 回であった結果が報告されている⁵⁶⁾。

PPAS の記述統計量から、全出血の ABR は出血時補充療法群 (17 例) より定期補充療法群 (101 例) で少ないことが示された [中央値 (Q1, Q3) : 定期補充療法群 1.9 (0.0, 5.8) 回 対 出血時補充療法群 41.5 (31.7, 51.1) 回, 平均値 (SD) : 定期補充療法群 3.7 (4.7) 回 対 出血時補充療法群 40.8 (16.3) 回]。ABR について、BAX855 の定期補充療法群と出血時補充療法群に顕著な差が、関節内出血 [中央値 (Q1, Q3) : 定期補充療法群 0.0 (0.0, 2.0) 回 対 出血時補充療法群 38.1 (24.5, 44.6) 回, 平均値 (SD) : 定期補充療法群 1.8 (3.0) 回 対 出血時補充療法群 34.7 (15.1) 回]、及び自然/原因不明の出血 [中央値 (Q1, Q3) : 定期補充療法群 0.0 (0.0, 2.2) 回 対 出血時補充療法群 21.6 (11.2, 33.2) 回, 平均値 (SD) : 定期補充療法群 2.1 (3.5) 回 対 出血時補充療法群 26.0 (19.6) 回] で認められた。このような ABR の低減は、アドベイトによる定期補充療法で報告された結果と同様である⁵⁶⁾。定期補充療法群及び出血時補充療法群における ABR の出血部位別及び原因別の比較では、出血時補充療法群で 12~18 歳未満の青年期の被験者が 2 例と非常に少なかったため、この年齢グループについて結論を出すことは出来なかった (CSR 261201 表 78)。定期補充療法群の青年期被験者の ABR [中央値 (Q1, Q3) : 6.0 (1.8, 9.5)、平均値 (SD) : 6.2 (6.1)] は、成人被験者の ABR [中央値 (Q1, Q3) : 1.9 (0.0, 5.2)、平均値 (SD) : 3.2 (4.2)] に比べて全体的に多かった (CSR 261201 表 78)。BAX855 の定期補充療法群の青年期被験者数が 17 例と少なかったため、意味のある結論を導き出すことはできないが、本治験における青年期被験者の ABR の中央値は、アドベイトによる定期補充療法を受けた 12~16 歳の青年期患者の ABR の中央値 (5.5 回) と同程度であったⁱⁱⁱ。

PPAS の定期補充療法群において、全出血の ABR は、スクリーニング時に標的関節 (連続する 6 カ月間に自然出血が 3 回以上認められた単関節と定義) が認められた被験者 [中央値 (Q1, Q3) : 1.9 (0.0, 6.0) 回、平均値 (SD) : 3.6 (4.9) 回、69 例]、及びスクリーニング時に標的関節が

ⁱⁱⁱ rAHF-PFM の有効性総合概要 (2007 年 4 月 13 日版)、Section 7.2、表 11a-1 からの結果。

認められなかつた被験者 [中央値 (Q1, Q3) : 3.4 (0.0, 5.8) 回, 平均値 (SD) : 3.7 (4.4) 回, 32 例] で一貫して少なかつた. 定期補充療法群においてスクリーニング時に 1 カ所以上の標的関節が認められた成人被験者 (61 例) 及びスクリーニング時に標的関節が認められなかつた成人被験者 (23 例) の関節内出血の ABR の中央値はいずれも 0.0 回であったが, 関節内出血の ABR の平均値 (SD) はスクリーニング時に標的関節が認められた成人被験者で 2.0 (3.2) 回, 標的関節が認められなかつた成人患者では 1.1 (2.5) 回であった. スクリーニング時に標的関節が認められた青年期被験者 (8 例) の関節内出血の ABR [中央値 (Q1, Q3) : 1.8 (0.9, 6.3) 回, 平均値 (SD) : 3.2 (3.0) 回] は, スクリーニング時に標的関節が認められなかつた青年期患被験者 (9 例) の関節内出血の ABR [中央値 (Q1, Q3) : 0.0 (0.0, 2.0) 回, 平均値 (SD) : 1.4 (2.5) 回] より高かつた (CSR 261201 表 79) . 出血時補充療法群でスクリーニング時に標的関節が認められなかつた被験者は 2 例のみであったため, 標的関節の有無による ABR の出血時補充療法群内の比較はできなかつた (CSR 261201 表 79) .

PPASにおいて, 約 3 分の 2 (63.6%) の被験者が, スクリーニング時に血友病性関節症を有していた. 関節症は, 成人被験者 (71.7%) より青年期被験者 (21.1%) で少なかつた (CSR 261201 表 6) . 定期補充療法群又は出血時補充療法群における全出血の ABR の中央値及び平均値は, スクリーニング時の関節症の有無に関わらず同程度であった (CSR 261201 表 80) .

予測された通り, 本治験前に出血時補充療法を受けており, 治験中に定期補充療法群に割付けられた被験者 (19 例) は, 切替えによるベネフィットが最も大きかつた. これらの被験者の治験中の ABR は治験前に比べて一貫して少なく (CSR 261201 表 87) , これらの被験者が達成した ABR [中央値 (Q1, Q3) : 1.8 (0.0, 2.0) 回, 平均値 (SD) : 1.7 (2.3) 回] は, 治験前及び治験中に定期補充療法を受けた被験者の ABR [中央値 (Q1, Q3) : 2.0 (0.0, 6.0) 回, 平均値 (SD) : 4.1 (5.0) 回] と同等, 若しくはそれ以上に良好であった (CSR 261201 表 86) .

2.5.4.2.2.1 日本の被験者の ABR の記述的解析

日本の被験者 (11 例, FAS 及び PPAS) における全出血の ABR の平均値 (SD) は 4.0 (3.4) 回, 中央値 (Q1, Q3) は 4.0 (0.0, 5.8) 回であり, 定期補充療法群の全被験者 (PPAS) における全出血の ABR の平均値 (SD) [3.7 (4.7) 回] , 及び中央値 (Q1, Q3) [1.9 (0.0, 5.8) 回, 「臨床的有効性の概要」表 2.7.3-3 参照] と同程度であった. 関節内出血及び自然/原因不明の出血の ABR についても, 日本の被験者 [関節内出血の ABR : 平均値 (SD) は 1.9 (2.9) 回, 中央値 (Q1, Q3) は 0.0 (0.0, 2.1) 回, 自然/原因不明の出血の ABR : 平均値 (SD) は 2.2 (3.1) 回, 中央値 (Q1, Q3) は 0.0 (0.0, 5.6) 回] と, 全被験者 [関節内出血の ABR : 平均値 (SD) は 1.8 (3.0) 回, 中央値 (Q1, Q3) は 0.0 (0.0, 2.0) 回, 自然/原因不明の出血の ABR : 平均値 (SD) は 2.1 (3.5) 回, 中央値 (Q1, Q3) は 0.0 (0.0, 2.2) 回] で同程度であった (「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.2.1, 表 2.7.3-36 及び表 2.7.3-47 参照) .

スクリーニング時に標的関節が認められた日本の被験者 (6 例) について, ABR の平均値は定期補充療法群でスクリーニング時に標的関節が認められた全被験者における ABR の平均値と同程度であったが, ABR の中央値は全被験者における ABR の中央値よりわずかに多かつた. 定期

補充療法群で標的関節が認められた日本の被験者の関節内出血の ABR の平均値及び中央値は、全被験者よりわずかに高値であった。定期補充療法群でスクリーニング時に標的関節が認められた日本の被験者における自然/原因不明の出血の ABR は、全被験者と同程度であった（「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.2.2.1、表 2.7.3-4 及び表 2.7.3-37 参照）。

スクリーニング時に標的関節が認められなかった日本の被験者（5 例）では、ABR の平均値は定期補充療法群でスクリーニング時に標的関節が認められなかった全被験者と同程度で、ABR の中央値は全被験者よりわずかに多かった。定期補充療法群でスクリーニング時に標的関節が認められなかった日本の被験者において、関節内出血の ABR の平均値及び中央値は、全被験者より少なかった。自然/原因不明の出血及び外傷性出血の ABR（平均値及び中央値）については、スクリーニング時に標的関節が認められなかった日本の被験者とスクリーニング時に標的関節が認められなかった定期補充療法群の全被験者から得られた結果は同程度であった（「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.2.2.1、表 2.7.3-4 及び表 2.7.3-37）。

スクリーニング時に関節症が認められた日本の被験者（11 例、「臨床的安全性の概要」表 2.7.4-46 参照）における関節内の自然/原因不明の出血の ABR（平均値）は、スクリーニング時に関節症が認められた定期補充療法群の全被験者の ABR（平均値）と同程度であったが、日本の被験者のすべての出血部位及び原因の出血の ABR（中央値）は、定期補充療法群の全被験者の結果よりわずかに多かった（「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.2.3.1 参照）。

すべての日本の被験者は、本治験前に定期補充療法を受けており、治験中は BAX855 の定期補充療法群に割付けられた。ほとんどの日本の被験者では、報告された治験前の ABR と比較して治験中の ABR は同じ又は少なく、治験前及び治験中に定期補充療法を受けた全被験者と同様の結果が得られた（「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.2.5.1、表 2.7.3-8、表 2.7.3-45 参照）。

以上より、日本の被験者における BAX855 の定期補充療法の有効性は、261201 試験の定期補充療法群の全被験者と同程度であることが示された。しかしながら、いずれの日本の被験者も BAX855 の出血時補充療法群に割付けられなかったため、日本の被験者において定期補充療法群と出血時補充療法群を比較することはできなかった。

2.5.4.2.3 ABR と薬物動態パラメータの相関性

Spearman の相関係数を用いた ABR と PK パラメータの相関性の評価で、PK-2（治療前の BAX855 の PK）及び PK-3（治療後の BAX855 の PK）について $T_{1/2}$ との負の相関が示された。したがって、261201 試験では、 $T_{1/2}$ が短いほど ABR が多くなる傾向があるが、投与計画の遵守や関節の状態のような他の要因も出血率に影響しうることが確認されている。CL や IR について、一貫した相関は認められなかった（CSR 261201 Section 11.3.1.4.5、図 24、図 25 及び図 26）。

2.5.4.2.4 BAX855 の止血効果

261201 試験において、出血の治療成功率、並びに出血の治療に必要とした投与回数及び総投与量により、出血の治療における BAX855 の止血効果を評価した。止血効果の評価項目に関する多変量解析は実施していないが、出血部位（関節内、関節以外）、出血の原因（自然/原因不明、外傷性）、出血の重症度（軽症、中等症、重症）及び治療群（定期補充療法群、出血時補充療法群）によって出血の特性解析を行った。解析はすべて 2 つの年齢グループ [12~18 歳未満（青年期）及び 18~65 歳（成人）] について実施した。

261201 試験では、PPASにおいて、合計 518 回の出血（関節内出血 394 回、関節以外の出血 124 回）を BAX855 で治療した。全出血のうち 321 回は自然/原因不明の出血、197 回は外傷性出血であった（CSR 261201 表 81 及び表 84）。

出血の治療における BAX855 の止血効果を、治療開始後 24 時間に 4 段階評定尺度（著効、有効、やや有効、無効）により判定し（CSR 261201 Section 9.4.1.3），「著効」又は「有効」の判定を治療成功と定義した。一般化推定方程式モデルのフレームワーク内で推定した、1 回以上の出血を治療し止血効果の判定を行った PPAS の被験者 70 例の成功率は、0.97（95% CI : 0.94, 0.98）であった。片側 p 値 ($p < 0.0001$) から、「著効」又は「有効」の判定が有意に 70%（臨床的に許容できる最低限の成功率）を超えると考えられることが示された。BAX855 の出血の治療成功率は、青年期被験者（0.98, $p=0.0002$ ）及び成人被験者（0.98, $p < 0.0001$ ）で同等であった（表 2.7.3-32）。

投与 24 時間後の治療成功率は、出血部位や原因に関わらず同程度であった。PPASにおいて止血効果が「著効」又は「有効」と判定されたのは、関節内出血が 97.0%（382/394 回）、関節以外の出血が 93.5%（116/124 回）、自然/原因不明の出血が 97.2%（312/321 回）、及び外傷性出血が 94.4%（186/197 回）であった。治療成功率は、年齢グループに関わらず同程度で、青年期及び成人被験者のいずれにおいても 90% を超える関節内、関節以外、自然/原因不明、及び外傷性出血が「著効」又は「有効」と判定された（CSR 261201 表 81）。

261201 試験における BAX855 の出血治療の有効性は、治療に必要とした投与の回数でも示された。PPASにおける出血のうち 95.9%（497/518 回）は 1 又は 2 回の投与で治療された[85.5%（443/518 回）の出血は 1 回の投与、10.4%（54/518 回）の出血は 2 回の投与で治療された]。1 又は 2 回の投与で治療された出血の割合は、出血部位別及び原因別の検討でも同程度の結果となった〔関節内出血の 96.4%（380/394 回）、関節以外の出血の 94.4%（117/124 回）、自然/原因不明の出血の 96.3%（309/321 回）、及び外傷性出血の 95.4%（188/197 回）が、1 又は 2 回の投与で治療された〕。PPASにおいて、青年期及び成人被験者のいずれにおいても 1 又は 2 回の投与で治療された、関節内、関節以外、自然/原因不明、及び外傷性出血の割合は 90% を超えていた（CSR 261201 表 81）。出血の治療に必要とした投与回数の平均値（SD）は 1.2（0.7）回であった。出血の治療に必要とした投与回数は、出血部位及び年齢グループに関わらず同程度であった（CSR 261201 表 84 参照）。

「著効」及び「有効」の判定や1又は2回の投与で治療された出血の割合に関する本剤の止血効果の結果は、ほとんどの出血が1又は2回の投与で治療され、また治療の止血効果が「著効」又は「有効」と判定されたアドベイトによる治療の試験結果と同程度である^{38) 39) 40) 56)}。

出血の治療に用いた1回当たりの投与量は、出血の重症度が高いほど増加し（「臨床的有効性の概要」表 2.7.3-30），各重症度（軽症、中等症、重症）における出血の治療のための1回当たりの投与量は、定期補充療法群より出血時補充療法群で少なかった。定期補充療法群における出血の治療のための1回当たりの投与量の平均値（SD）は、軽症出血で33.3（10.5）IU/kg、中等症出血で36.3（10.5）IU/kg、重症出血で42.8（9.2）IU/kgであった。これに対して、出血時補充療法群における出血の治療のための1回当たりの投与量の平均値（SD）は、軽症出血で25.3（10.5）IU/kg、中等症出血で30.2（11.2）IU/kg、重症出血で34.4（10.0）IU/kgであった。

止血効果の判定については、出血の重症度が高いほど低下した。PPASの定期補充療法群における投与24時間後のBAX855の止血効果は、95%を超える軽症及び中等症出血が「著効」又は「有効」と判定され、80.0%の重症出血が「有効」と判定された。同様に、出血時補充療法群においても、95%を超える軽症及び中等症出血及び75%を超える重症出血が「著効」又は「有効」と判定された（CSR 261201 表 82）。

出血の治療に必要とされた総投与量の中央値（Q1, Q3）は、出血時補充療法群〔26.4（19.2, 40.8）IU/kg〕より定期補充療法群〔42.9（29.5, 48.0）IU/kg〕で多かったが、重症出血の割合は、定期補充療法群〔10/157回（6.37%）〕と出血時補充療法群〔25/361回（6.93%）〕で同程度であった（CSR 261201 表 82）。出血の治療のための投与量に差異が生じた理由は不明であるが、定期補充療法による投与が習慣となった被験者が破綻出血の治療にも定期補充療法時の用量（45±5 IU/kg）を用いた（出血の治療に用いた被験者別の投与量についてはCSR 261201 図27参照），又は定期補充療法群の被験者では止血時期に確信がもてなかつた可能性がある。FASにおいて、スクリーニング期間中に投与されたアドベイトについても、出血の治療のための投与量は出血時補充療法群〔中央値（95%CI）：27.28（16.63～35.90）IU/kg〕と比較して定期補充療法群〔中央値（95%CI）：35.40（32.77～40.96）IU/kg〕で多かった（表 2.7.4-31）。Valentinoらは被験者が出血の治療を行った理由について報告している⁵⁷⁾。

2.5.4.2.4.1 日本の被験者におけるBAX855の止血効果

日本の被験者におけるBAX855の止血効果については、出血の12/13回（92.3%）が「著効」と判定され、1回の出血は効果判定が報告されなかつた。これに対し、全被験者における止血効果については、96.1%が「著効」又は「有効」と評価された（「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.3.2.5, 表 2.7.3-41 及び表 2.7.3-42）。

BAX855により治療された日本の被験者の13回の出血のうち、7回は軽症出血〔平均値（SD）：34.7（19.6）IU/kg〕、6回は中等症出血〔平均値（SD）：32.1（8.3）IU/kg〕であり、BAX855により治療された軽症出血の85.7%及び中等症出血の100%は、1回の投与により治療された。これらの結果は、定期補充療法群の全被験者における1回当たりの投与量の平均値（SD）〔軽症出血：

33.3 (10.5) IU/kg, 中等症出血 : 36.3 (10.5) IU/kg] と大きな差異はなかった。日本の被験者の出血回数が限られていたため、日本の被験者と全被験者の止血効果を比較について統計学的解析は行っていない（「臨床的有効性の概要」Section 2.7.3.2.1.3.2.5, 表 2.7.3-30 及び表 2.7.3-42 参照）。

2.5.4.2.5 患者報告アウトカム

ベースライン時及び治験終了来院時の患者報告アウトカム (PRO) を、8つの領域 [身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、及び心の健康] をカバーする Short Form-36 (SF-36) 質問票を用いて評価した。また、SF-36 では身体的側面と精神的側面の2つのサマリースコアを計算した。Haemo-SYM 質問票を用いて出血及び疼痛の重症度を評価した。ホッジス・レーマン推定量 (Hodges-Lehmann estimator) を用いた差異の階層的検定は、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で改善が生じるのはどの PRO 領域かを演繹的に推定する方法として特定された。この階層的アプローチは、2つの PRO 評価方法で得た複数の下位尺度スコアにおける多様性の調整にも有用であった。

PRO の変化に関する階層的検定で、定期補充療法群と出血時補充療法群間に有意差は示されなかった。ただし、これは副次評価項目であり、本治験ではこの比較をするのに十分な検出力がなかったことを考慮する必要がある。定期補充療法群 (121 例) と出血時補充療法群 (17 例) の症例数が不均衡であったことに加え、定期補充療法群のほとんどの被験者 (82.6%) が、本治験前にすでに定期補充療法を受けていたこともあり (CSR 261201 表 1)、この集団における PRO の改善を証明することは困難であった (CSR 261201 Section 11.3.1.5.3)。

2.5.4.2.6 サブグループにおける有効性

有効性の主要評価項目について、年齢 (12~18 歳未満、18~65 歳) によるサブグループ解析を実施した。サブグループ解析の結果は、主要評価項目である出血時補充療法群と比較した定期補充療法群の ABR の減少については Section 2.5.4.2.6.1、ABR の記述的解析については Section 2.5.4.2.2、止血効果については Section 2.5.4.2.4 で考察した。また、主要評価項目である ABR の年齢別サブグループ解析については、Section 2.5.4.2.6.1 に記載した。

2.5.4.2.6.1 年齢別サブグループの ABR

治療群、スクリーニング時の標的関節及び年齢、並びに OPE の継続期間を考慮し、負の二項回帰モデルによる ABR の推定値に基づいて、定期補充療法と出血時補充療法の比較を行った (CSR 261201 Section 9.7.1.3.1)。FAS の成人サブグループにおいて、CI の上限値が 0.5 を明らかに下回っていたことから、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群の ABR の平均値が 50%以上低下するという有効性の主要評価項目が達成され ($p < 0.0001$)、また PPAS の成人サブグループにおいてもこの結果が確認された ($p < 0.0001$) (CSR 261201 表 18 及び表 19)。FAS の定期補充療法における 1 回当たりの投与量の平均値 (SD) は 44.48 (4.01) IU/kg [中央値 (Q1, Q3) : 45.04

(43.57, 46.62) IU/kg] , 投与間隔の平均値 (SD) は 5.15 (10.73) 日 [中央値 (Q1, Q3) : 3.56 (3.52, 3.68) 日] (表 2.7.4-30) であり, 定期補充療法群の成人患者における ABR の平均の点推定値 (95% CI) が 4.1 (3.1, 5.5) 回であったのに対し, 出血時補充療法群では 43.9 (23.9, 80.8) であった (CSR 261201 表 18) .

出血時補充療法群の解析には青年期患者が 2 例しか含まれておらず, 青年期患者における主要評価項目の結果について結論付けることができなかった (CSR 261201 表 18 及び表 19) . 定期補充療法の 1 回当たりの投与量の平均値 (SD) が 43.84 (3.33) IU/kg [中央値 (Q1, Q3) : 43.58 (41.28, 46.92) IU/kg] , 投与間隔の平均値 (SD) が 3.81 (0.42) 日 [中央値 (Q1, Q3) : 3.69 (3.52, 3.90) 日] であり, 定期補充療法群の青年期患者 (23 例) における (表 2.7.4-30) ABR の平均の点推定値 (95% CI) が 5.0 (95%CI : 3.2, 7.7) 回であったのに対し, 出血時補充療法群 (2 例) では 39.9 (95%CI : 11.5, 138.8) 回であった (CSR 261201 表 18) .

青年期及び成人患者における ABR の記述的解析の詳細については CSR 261201, Section 11.3.1.2, 要約については Section 2.5.4.2.2 に記載する.

2.5.4.2.6.2 人種別の ABR

白人の被験者において, 定期補充療法群/出血時補充療法群の比率は, 平均の点推定値 (95%CI) が 0.07 (0.04, 0.15) であったことから, 出血時補充療法と比較して定期補充療法の ABR が低下したことが示された. アジア人の被験者については, 症例数が少なく結論付けることはできないが, 平均の点推定値が 0.22 で 95% CI の上限が 0.62 となり, 定期補充療法の成功基準 (0.5) を超えていた. 定期補充療法群の ABR の平均の点推定値 (95% CI) は, 白人 (92 例) が 3.4 (2.6, 4.5) , アジア人 (27 例) が 6.9 (4.3, 11.0) であり, 出血時補充療法群の ABR の平均の点推定値 (95% CI) は, アジア人 (6 例) が 41.9 (17.6, 99.8) , 白人 (11 例) が 44.4 (23.5, 83.9) であった (CSR 261201 表 20) .

2.5.4.2.6.3 年齢グループ別の止血効果

12~18 歳未満の青年期患者及び 18~65 歳の成人患者における, 有効性の副次性評価項目のサブグループ解析の要約については Section 2.5.4.2.4, 詳細については CSR 261201 Section 11.3.1.3 に記載する.

2.5.4.2.7 特別な患者集団における有効性

261201 試験には, 12~65 歳の青年期及び成人患者が組入れられ, 12 歳未満の小児患者又は 65 歳超の高齢患者を対象とした試験は実施していない. 小児患者を対象とする試験については現在進行中である.

2.5.4.3 長期的な効果の維持

現在、BAX855 の長期的な効果の維持に関するデータはない。261201 試験の被験者は、治験を早期中止した場合を除いて、BAX855 の定期補充療法を 50 ED 以上又は出血時補充療法を約 6 カ月間受けた。治験期間全体の有効性の結果を Section 2.5.4.2 に要約し、初回投与時及び 50 ED 後の PK パラメータについては Section 2.5.3.2 に記載した。用量漸増試験（261101 試験）では、各被験者は BAX855 の単回投与のみを受けた。

定期補充療法における BAX855 の安全性と有効性を評価する第 IIIb 相臨床試験（継続試験、261302 試験）では、100 ED 以上の投与（すべての BAX855 試験を通じた累積 ED）を目標としている。現在、この治験は進行中である。

2.5.4.4 有効性に関する結論

261201 試験は、定期補充療法により、出血時補充療法と比較し ABR の平均値を 50% より多く減少させるという主要評価項目を達成した。これは、定期補充療法又は出血時補充療法により BAX855 を投与された全被験者からなる FAS において、負の二項分布分析により示された。ABR の平均値の定期補充療法群/出血時補充療法群の比は 0.10 (95% CI : 0.06, 0.19) で、ABR の推定平均値は定期補充療法群で 4.3 (95% CI : 3.4, 5.5) 回、出血時補充療法群で 43.4 (95% CI : 25.2, 74.8) 回であった。出血時補充療法群の青年期被験者が少数（2 例）であったため、年齢グループ別の解析は行っていないが、18～65 歳の被験者の ABR の平均値は、全年齢グループと同等であり、定期補充療法群で出血時補充療法群と比較して有意に減少した。本治験の定期補充療法群における 1 週当たりの投与回数は、平均値 (SD) が 1.86 (0.31) 回、中央値 (Q1, Q3) が 1.96 (1.89, 1.99) 回、1 回当たりの投与量は、平均値 (SD) が 44.36 (3.88) IU/kg、中央値 (95% CI) が 44.83 (44.19, 45.43) IU/kg であり、定期補充療法群の被験者が、治験実施計画書の規定通り、週 2 回、45±5 IU/kg の BAX855 投与を受けたことが示された。

治験参加期間を通して割付けられた定期補充療法の用量による治療を受け、事前に規定した遵守要件を満たした PPAS の被験者の 39.6% (40/101 例) では出血が認められなかつたが、出血時補充療法群では全被験者 (17/17 例) に出血が認められた。さらに、定期補充療法群では、被験者の 57.4% (58/101 例) で自然出血が認められず、57.4% (58/101 例) で関節内出血が認められなかつた。

出血の発現間隔は、出血時補充療法群より定期補充療法群で長く（PPAS），発現間隔が 1 カ月以下であった被験者は、定期補充療法群で 15.8% (16/101 例) であったのに対し、出血時補充療法群では 100% (17/17 例) であった。

PPAS における記述統計量では、全出血を含む ABR の中央値 (Q1, Q3) は、出血時補充療法群 (17 例) [41.5 (31.7, 51.1) 回] より定期補充療法群 (101 例) [1.9 (0.0, 5.8) 回] で少なかつた。

これらの結果から、治療歴のある重症型血友病 A 患者において、計画された投与間隔及び用量による BAX855 の投与は、出血時補充療法と比較して ABR の減少に有効であることが示された。

一般化推定方程式モデルのフレームワーク内で推定した、1回以上の出血を治療し止血効果の判定を行った PPAS の被験者 70 例における成功率は、0.97 (95% CI : 0.94, 0.98) であった。片側 p 値 ($p < 0.0001$) から、「著効」又は「有効」の判定が有意に 70% (臨床的に許容できる最低限の成功率) を超えることが示された。

投与 24 時間後の止血効果は、いずれの出血部位 (関節内、関節以外) 及び出血原因 (自然/原因不明、外傷性) についても 90% を超える出血で「著効」又は「有効」と評価された。また、PPAS において、出血部位及び原因を問わず、90% を超える出血が 1 又は 2 回の投与により治療された。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性に関連する非臨床情報

安全性薬理、毒性及び免疫原性に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、BAX855 の非臨床安全性プロファイルを評価した (2.4 「非臨床試験の概括評価」)。

2.5.5.1.1 非臨床薬理/毒性

非臨床副次的薬理試験では、ウサギにおける BAX855 の血栓形成性はアドベイトと同程度であった。安全性薬理試験では、カニクイザルにおける BAX855 の単回静脈内投与後の、忍容性は良好であり、予定臨床最高用量である 100 IU/kg の 6 倍に相当する 600 IU/kg の用量まで、臨床的、心血管系又は呼吸器系有害作用を誘起しなかった。ラットにおいて検討した最高用量の 700 IU/kg 及びサルにおいて検討した最高用量の 1,500 IU/kg では、BAX855 の毒性徴候は認められなかった。BAX855 の忍容性は、表示力値 2,000 IU/5 mL バイアルまでを静脈内投与 (予定臨床投与経路)、動脈内投与及び静脈周囲投与した時、良好であった (2.4 「非臨床試験の概括評価」)。

2.5.5.1.2 非臨床における免疫原性

非臨床 *in vivo* 及び *in vitro* 試験から、BAX855 及びアドベイトは自然又は適応免疫系を同程度に活性化することが示された。BAX855 及びアドベイトは、ヒト *in vitro* サイトカイン放出アッセイ及びヒト *in vitro* 準体活性化アッセイにおいて、類似した免疫原性プロファイルを示した。また、検討した 3 種類すべての血友病マウスモデル及びカニクイザルにおいて、アドベイトと BAX855 は類似した FVIII 免疫原性プロファイルを示した (2.4 「非臨床試験の概括評価」, Section 2.6.6.9)。

組織交差反応性試験から、高親和性抗 PEG 抗体がヒト組織に交差反応性を示す可能性は考え難いことが確認された (2.4 「非臨床試験の概括評価」)。

非臨床免疫原性評価に基づき, BAX855 はアドベイトと類似した FVIII 免疫原性プロファイルを示す (2.4 「非臨床試験の概括評価」) .

2.5.5.1.3 PEG 及び PEG 化製剤の安全性

BAX855 に用いる予定の PEG と分子量は同等で PEG 量が多い PEG 分子又は PEG たん白質結合体に関する安全性データから, 臨床的に適切な用量レベルにおいて PEG により生じる又は PEG と関連する安全上の懸念はないことが示唆された¹⁾²⁾. 文献で製剤について報告された PEG に関する所見は, 動物試験において高用量の PEG 製剤の反復投与後に発現した, 特定の細胞における空胞形成のみであった²⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾. 種々の細胞における細胞質の空胞形成は, 細胞や臓器の生理機能への有害作用をともなわない, PEG クリアランスの需要増加に対する適応応答であると考えられる. PEG による空胞の組織学的特性は, リソソームの膨張やファゴリソソームの蓄積に伴って予想されるものと一致していた. 10~20 kDa の PEG を多量に投与しても, PEG は尿中に排泄されるため, リソソームにおける蓄積や空胞形成, 糸球体機能の変化を引き起こすことはなかった⁶⁰⁾.

EMA の CHMP Safety Working Party は, 0.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{月}$ 以上の PEG (主に 40 kDa 超) の投与により発現する上衣細胞の空胞化リスクについて考察した. BAX855 の場合, 臨床用量 1 日当たりの PEG 投与量 7.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は, 文献報告における閾値である 0.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{月}$ の 105 分の 1 に相当する. 実施した動物試験において, BAX855 の投与により上記のような空胞化は発現しなかった. BAX855 に適用されている PEG の分子量 (20 kDa) 及び PEG の臨床用量は, 空胞化の発現が想定されない範囲内にある. さらに, 非臨床試験では, BAX855 を投与した動物において, 病理組織学的変化を示す所見は報告されていない (2.4 「非臨床試験の概括評価」) .

上記から, 1) BAX855 投与時の 1 カ月当たりの PEG 投与量は他の既承認 PEG 化製剤よりも少ない, 2) PEG 投与量は動物試験で認められた上衣細胞の空胞化の閾値 (0.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{月}$ 以上) よりも低い, 3) BAX855 に結合する PEG のサイズ (20 kDa) は蓄積のリスクを伴うことなく, 生体からの完全な消失を可能にする, と結論できる. したがって, 長期投与時の PEG 量は現時点で安全上の懸念をもたらすことは少ないか, 全くないと考えられる.

マウス, ラット, ウサギ及びカニクイザルにおける BAX855 の非臨床試験では, rFVIII の PEG 化に関する有害作用は発現しなかった. 吸収, 分布, 代謝, 排泄 (ADME) 試験では, 放射性標識した BAX855 の極めて高用量をラットに単回静脈内投与しても, 投与後 6 週以内に完全に排泄されることが示された.

PEG-FVIII のたん白質部分の異化後に遊離すると予測される代謝物であり, また BAX855 最終製剤中に同定された不純物である PEG2ru20KCOOH の毒性を, ラットモデルにおいて評価した. PEG2ru20KCOOH を 0.65, 6.5 及び 65 mg/kg の用量で 4 週間静脈内投与した場合の忍容性は良好であり, 一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的検査, 器官重量, 臨床病理学的検査及び解剖病理学的検査に及ぼす有害所見はなかった. 最高用量の 65 mg/kg においても, マクロファージ又はその他の細胞の空胞化は認められなかった. 結合型 IgG 抗 PEG 抗体の発現はなかった. 無毒性量

(NOAEL) は、BAX855 の予定臨床最高用量に基づく単回投与量の約 10,000 倍及び平均生涯投与量の約 10 倍に相当する、最高用量の 65 mg/kg であった (2.4 「非臨床試験の概括評価」) .

PEG 及び他の PEG 化生物製剤の安全性プロファイルに基づくと、バクスター社の PEG 化 rFVIII 製剤 BAX855 による臨床治療において発現する可能性のある有害作用は特定されなかった (2.4 「非臨床試験の概括評価」) .

2.5.5.2 安全性評価計画

261201 試験では、治験期間中の AE 及び重篤な有害事象 (SAE) の発現、バイタルサイン及び臨床検査パラメータ (血液学的検査、血液生化学的検査、及び脂質検査) の変化、並びに FVIII に対するインヒビター、FVIII、PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体 (IgG 及び IgM)、CHO たん白質に対する抗体に関する免疫原性を安全性評価項目とした。

261101 試験の安全性の主要評価項目は、BAX855 及びアドベイトの投与の 4 週間±4 日後までに発現した重篤及び非重篤な有害事象であった。安全性の副次評価項目は、投与直後の忍容性 (局所反応、バイタルサイン、臨床検査による評価)、並びに FVIII に対するインヒビター、FVIII、PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体 (BAX855 の投与後 4 週間±4 日間) に関する免疫原性であった。

2.5.5.3 曝露状況

261201 試験では、120 例の被験者が定期補充療法、17 例の被験者が出血時補充療法による BAX855 の投与を受けた。定期補充療法群において、BAX855 の実投与日数が 50 ED 以上の被験者は 84.2% (101/120 例)、21~50 ED 未満の被験者は 10.8% (13/120 例)、21 ED 未満の被験者は 5.0% (6/120 例) であった。出血時補充療法群において、BAX855 の実投与日数が 50 ED 以上の被験者は 0% (0/17 例)、21~50 ED 未満の被験者は 76.5% (13/17 例)、21 ED 未満の被験者は 23.5% (4/17 例) であった (CSR 261201 表 72)。BAX855 の総実投与日数は、定期補充療法群が 5,940 ED、出血時補充療法群が 697 ED であった (CSR 261201 表 32)。BAX855 の総投与量は 21,803,981 IU で、このうち定期補充療法として投与されたのは 19,974,295 IU、出血の治療のため投与されたのは 1,561,048 IU であった (CSR 261201 表 32)。定期補充療法、定期補充療法中の破綻出血、及び出血時補充療法のための BAX855 の 1 回当たりの投与量については、Section 2.5.4.2、CSR 261201 表 31 及び表 2.7.4-30 を参照のこと。

261201 試験のスクリーニング期間中 (被験者の登録から定期補充療法又は出血時補充療法における BAX855 の初回投与までの間) は、定期補充療法及び/又は出血の治療には、本治験前に受けている FVIII 製剤の用量及び用法でアドベイトを用いることとした。アドベイトの総実投与日数は、定期補充療法が 1,595 ED、出血の治療が 350 ED であった。アドベイトの総投与量は 4,772,660

IU で、このうち定期補充療法として投与されたのは 3,845,276 IU、出血の治療のために投与されたのは 773,980 IU であった (CSR 261201 表 33) .

261101 試験において、SAS は 2 つの用量コホートの 19 例の被験者で構成されていた。コホート 1 の被験者にはアドベイト及び BAX855 を 30 IU/kg の用量で単回投与し、コホート 2 の被験者にはアドベイト及び BAX855 を 60 IU/kg の用量で単回投与した。

261101 試験のコホート 1 (9 例) において、投与 1 回当たりの総投与量の範囲は、アドベイトが 1,908~4,000 IU、BAX855 が 1,932~4,000 IU であった。コホート 2 (8 例) において、投与 1 回当たりの総投与量の範囲は、アドベイトが 3,180~6,600 IU、BAX855 が 3,129~5,940 IU であった。コホート 2 Japan (2 例) において、投与 1 回当たりの総投与量は、アドベイトが 4,436 IU、BAX855 が 4,470 IU であった (CSR 261101 Listing 9) . 各用量コホートにおけるアドベイト及び BAX855 の投与 1 回当たりの投与量については、CSR 261101 の Section 12.1 を参照のこと。

2.5.5.4 有害事象の概要

261201 試験では、治療歴がある (150 ED 超) 重症型血友病 A (FVIII 活性が正常の 1%未満) 患者 137 例において、BAX855 は安全かつ忍容性が良好であることが示された。

いずれの被験者においても、本治験期間中のどの時点にも 0.6 BU 以上の FVIII に対するインヒビターの発現は認められなかった (CSR 261201 Section 12.2.3.3) . FVIII、PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体 (IgG 及び IgM) は、BAX855 の初回投与前に検出されたか一過性であった。本治験中に FVIII、PEG-FVIII、PEG 又は CHO たん白質に対する持続的な結合抗体を発現した被験者はいなかった (CSR 261201 Section 12.2.3.3) .

73 例 (53.3%) の被験者に、計 171 件の AE が発現した (臨床的安全性の概要 : 表 2.7.4-9) .

5 例 (3.6%) の被験者に 5 件の SAE が認められた。これらの SAE のうち 1 件 (神経内分泌癌) は死亡に至った。これらの SAE のうち、治験担当医師又は治験依頼者に BAX855 投与と関連ありと評価されたものはなかった (CSR 261201 Section 12.3) .

70 例 (51.1%) の被験者に 166 件の非重篤な AE が発現し、このうち 6 例 (4.4%) に発現した 7 件の AE は、治験依頼者により BAX855 投与と関連の可能性あり (possibly related) 又は可能性大 (probably related) と評価された。関連ありと評価された AE の内訳は、下痢、恶心、潮紅が各 1 件と 3 例における頭痛 4 件であった (CSR 261201 Section 12.2.3.2 及び表 88) . これらの関連のある AE は、他の FVIII 製剤で認められた事象と一致していた^{39) 40) 46) 61) 62) 63)} .

治験担当医師により BAX855 と関連ありと評価された 8 例の被験者における計 9 件の有害事象のうち、5 例の被験者における 6 件の有害事象 (1 例に発現した 2 件の注射部位疼痛、並びに各 1 件の高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇、関節痛及び腹壁血腫) が治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された (臨床的安全性の概要 Section 2.7.4.2.2.1.2.1、表 2.7.4-11 参照) . 3 例の被験者に発現した 4 件の頭痛は、治験担当医師により関連なしと評価されたが、治験依頼者

は因果関係の可能性を除外できないとして、この4件の頭痛を治験薬と関連ありと評価した。したがって、治験担当医師又は治験依頼者の評価に関わらず、11例の被験者に発現した合計13件の有害事象がBAX855と関連ありと判断された(臨床的安全性の概要 Section 2.7.4.2.2.1.2 参照)。

42例(30.7%)の被験者にBAX855の投与後24時間以内に発現した79件の時間的に関連のあるAEのうち、最もよく見られたAEは頭痛で、次いで鼻咽頭炎及び上気道感染であった(CSR 261201表42及び表43)。

治験担当医師又は治験依頼者によりアレルギー反応と判断されたAEはなかった(CSR 261201 Section 12.2.1)。

4例の被験者がAEにより治験を中止したが、これらのAEはいずれも治験依頼者によりBAX855投与と関連ありと判断されたなかった(CSR 261201 Section 12.3.1.3)。

261201試験における血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質検査の結果を解析したところ、臨床的に重要な数値への個別の推移は生じたが、経時的な異常となる明らかな傾向はみられなかった。概して、臨床的に重要な数値への推移は、既存疾患に起因していた。

261101試験の2つの用量コホートで単回投与を受けた19例の血友病Aの被験においても、BAX855は安全かつ忍容性が良好であることが確認された。いずれの被験者においてもFVIIIに対するインヒビターは発現しなかった(表2.5-9及びCSR 261101 Listing 20参照)。

表 2.5-9 抗体検査陽性の被験者数(261101試験)

Category	Visit	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 2 Japan
		N = 9 n ^a	N = 8 n	N = 2 n
FVIII Inhibitor	Screening	0	0	0
	ADVATE	0	0	0
	BAX855	0	0	0
	End of Study	0	0	0
Binding Ab FVIII IgG	Screening	1	1	0
	ADVATE	0	1	0
	BAX855	0	1	0
	End of Study	0	2	0
Binding Ab FVIII IgM	Screening	0	0	1
	ADVATE	1	0	1
	BAX855	1	0	1
	End of Study	2	2	1
Binding Ab PEG-FVIII IgG	Screening	0	0	0
	ADVATE	0	0	0

表 2.5-9 抗体検査陽性の被験者数 (261101 試験)

Category	Visit	Cohort 1 N = 9 n ^a	Cohort 2 N = 8 n	Cohort 2 Japan N = 2 n
Binding Ab PEG-FVIII IgM	BAX855	0	0	0
	End of Study	0	1	0
	Screening	0	0	1
	ADVATE	0	0	1
	BAX855	0	0	1
Binding Ab PEG IgG	End of Study	0	0	1
	Screening	0	0	0
	BAX855	0	0	0
	End of Study	0	0	0
	Binding Ab PEG IgM	1	0	0
Binding Ab PEG IgM	BAX855	0	0	0
	End of Study	0	0	0
	Screening	1	0	0

Positive result = the antibodies showed the lowest detectable titer (ie, 1:20 or 1:40) and are therefore interpreted as indeterminate in regards to specificity.

^aCounts represent the number of subjects with positive assay results

出典：CSR 261101, 表 11

いずれのコホートにおいても、治療中又は治療後に死亡例や SAE は報告されなかった (CSR 261101 Listing 18)。治験担当医師により投与と関連ありと評価された AE はなかった (表 2.7.4-23)。AE により投与を中止した被験者はいなかった (CSR 261101 Listing 3)。261101 試験では、血栓形成に関連した事象及びアレルギー反応は報告されなかった (表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25)。治験終了時の AE の転帰は、いずれも「回復/消失」又は「回復中/消失中」であった (CSR 261101 Listing 16)。

2.5.5.4.1 日本の被験者における有害事象の概要

261101 試験

コホート 2 Japan (2 例)において 1 件の事象 (頭痛) が発現し、治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 と関連なしと判断された。261101 試験における有害事象の発現の概要については、Section 2.5.5.4 を参照のこと。

261201 試験

日本の被験者 7 例に 12 件の非重篤な有害事象が発現し、そのうち 1 件の事象 (悪心) は治験担当医師及び治験依頼者により治験薬と関連ありと判断された。3 例の日本の被験者に発現した 5 件の非重篤な有害事象 (歯肉腫脹、悪心、歯肉炎、鼻咽頭炎、高血圧) は、BAX855 投与と時間的な関連があると評価されたが、いずれも重症度は軽度で、2 回以上報告されたものはなかった。

日本の被験者 1 例において、関連がない中等度の重篤な有害事象 1 件が報告され、これにより当該被験者は 261201 試験を中止した（「臨床的安全性の概要」 Section 2.7.4.2.3.2.1.1 及び Section 2.7.4.2.3.3、表 2.7.4-52、表 2.7.4-54、表 2.7.4-55、表 2.7.4-62 及び表 2.7.4-53）。

いずれの日本の被験者においても、BAX855 の投与中及び投与後に、治験担当医師により重篤又は非重篤な血栓性事象あるいは治験薬に対するアレルギー反応と判断された有害事象は認められなかった。治験対象集団全体と同様に、日本の被験者においても血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質検査の評価において明らかに経時的に異常値を示す傾向は認められなかった（「臨床的安全性の概要」 Section 2.7.4.2.2.1.1.1 及び Section 2.7.4.2.3.2.1.1 参照）。

全体として、261201 試験及び 261101 試験において BAX855 の投与を受けた日本の被験者について報告された安全性プロファイルは、日本以外で報告された安全性データと一致している（Section 2.5.5.4 参照）。

2.5.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

261201 試験において、BAX855 を投与した 137 例中 5 例 (3.6%) の被験者に計 5 件の SAE が発現した。これらの SAE のうち、治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 と関連ありと評価されたものはなかった（表 2.7.4-33 及び表 2.7.4-34）。4 件の SAE（変形性関節症、神経合併症を伴う帶状疱疹感染、上腕骨骨折、神経内分泌癌）が重度、1 件の SAE（筋肉内出血）が中等度と判定された。

1 例の被験者が BAX855 の最終投与後 21 日目及び治験中止後 18 日目である 2014 年 2 月 22 日に神経内分泌癌により死亡した。当該被験者は 2013 年 11 月 18 日から 2014 年 2 月 1 日まで BAX855 の定期補充療法を受けていた（CSR 261201 Section 12.3）。その他の SAE はいずれも治験期間の終了までに消失した（表 2.7.4-43）。

261201 試験では、アドベイトを投与した 3 例の被験者の 3 件の SAE が報告されたが、治験担当医師によりアドベイトと関連なしと判断された。詳細については、CSR 261201 Section 12.2.3.1.4 を参照のこと。

261101 試験ではいずれのコホートでも、投与中又は投与後に死亡及びその他の SAE は報告されなかった（表 2.5-10）。

表 2.5-10 PK 評価のためのアドベイト投与中/投与後に AE を発現した被験者
(261101 試験)

Category		Cohort 1 N = 9		Cohort 2 N = 8		Cohort 2 Japan N = 2
		n ^a (%)	95% CI ^b	n (%)	95% CI	n (%)
Deaths	NA	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
AEs Leading to Early Discontinuation of the Study	NA	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
Serious AEs	After ADVATE PK Infusion Alone	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
	After BAX855 PK Infusion Alone	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
	After Both ADVATE and BAX855 PK Infusion	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
Non-Serious Systemic AEs	After ADVATE PK Infusion Alone	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
	After BAX855 PK Infusion Alone	3 (33.3)	7.5 to 70.1	1 (12.5)	0.3 to 52.7	0 (0.0)
	After Both ADVATE and BAX855 PK Infusion	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
Non-Serious Local AEs	After ADVATE PK Infusion Alone	1 (11.1)	0.3 to 48.2	1 (12.5)	0.3 to 52.7	0 (0.0)
	After BAX855 PK Infusion Alone	1 (11.1)	0.3 to 48.2	0 (0.0)	0.0 to 36.9	1 (50.0)
	After Both ADVATE and BAX855 PK Infusion	1 (11.1)	0.3 to 48.2	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
Treatment-Related AEs	After ADVATE PK Infusion Alone	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
	After BAX855 PK Infusion Alone	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
	After Both ADVATE and BAX855 PK Infusion	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
AEs within 24 hours	After ADVATE PK Infusion Alone	1 (11.1)	0.3 to 48.2	1 (12.5)	0.3 to 52.7	0 (0.0)
	After BAX855 PK Infusion Alone	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)
	After Both ADVATE and BAX855 PK Infusion	0 (0.0)	0.0 to 33.6	0 (0.0)	0.0 to 36.9	0 (0.0)

^aCounts represent the number of subjects with a certain category of AEs

^bClopper-Pearson exact CI

出典：CSR 261101, 表 9

2.5.5.6 有害事象による治験からの脱落又は中止

261201 試験において、4 例の被験者が AE に関連して治療を中止した。これらの AE のうち、2 件が重篤（筋肉内出血、上腕骨骨折）であり、治験依頼者によって 3 件（関節痛、筋肉内出血、上腕骨骨折）が BAX855 投与と関連なし（not related），1 件（C 型肝炎再燃）は関連はほとんどなし（unlikely related）と評価された（CSR 261201 Section 12.3.1.3、「臨床的安全性の概要」Section 2.7.4.2.2.5 及び Section 2.7.4.2.3.3）。

261101 試験では、AE により投与を中止した被験者はいなかった（CSR 261101 Listing 3）。

2.5.5.7 治験治療下で発現した有害事象

2.5.5.7.1 時間的に関連のある有害事象

261201 試験及び 261101 試験で発現した AE を、BAX855 又はアドベイトの投与との時間的関連性について評価した。投与後 24 時間以内に発現した AE をこの解析の対象とした。

261201 試験を通して、BAX855 投与後に 79 件の時間的に関連のある AE が、42 例（30.7%）の被験者に認められ、このうち 1 件は SAE（変形性関節症）であった（CSR 261201 表 42 及び表 43）。時間的に関連のある AE のうち、投与 100 回当たりの発現率が最も高かったのは頭痛（0.118）で、次いで鼻咽頭炎（0.089）及び上気道感染（0.059）であった（CSR 261201 表 42）。同様に、スクリーニング期間中のアドベイトの投与と時間的に関連のある AE のうち、投与 100 回当たりの発現率が最も高かったのは頭痛及び鼻咽頭炎（それぞれ 0.149），並びに上気道感染、関節痛及び背部痛（それぞれ 0.099）であった（CSR 261201 表 49）。

261101 試験において、BAX855 の PK 投与と時間的に関連のある AE が発現した被験者はいなかった。しかし、アドベイトの PK 投与と時間的に関連のある AE が 2 例の被験者で発現した。アドベイト投与後 24 時間以内に、コホート 1 の 1 例が投与と関連のない非重篤な AE（斑状丘疹状皮疹）を、コホート 2 の 1 例が投与と関連のない非重篤な AE（頭痛）を報告した（表 2.7.4-25 及び CSR 261101 Listing 15）。

2.5.5.7.2 局所性及び全身性の有害事象

主要試験（261201 試験）及び用量漸増試験（261101 試験）において、局所性及び全身性 AE を評価した。

261201 試験の BAX855 投与中に、局所性と判断された AE は 127 件、全身性と判断された AE は 44 件であった。AE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった（局所性の AE：軽度 63.0%，中等度 32.3%，全身性の AE：軽度 68.2%，中等度 29.5%）（表 2.7.4-32）。スクリーニング期間のアドベイト投与中に認められた局所性の AE（36 件）及び全身性の AE（7 件）のほとんどは、

重症度が軽度（局所性の AE : 55.6%, 全身性の AE : 85.7%）又は中等度（局所性の AE : 27.8%, 全身性の AE : 14.3%）であった（表 2.7.4-38）。

261101 試験では、BAX855 投与後に非重篤な全身性の AE が、コホート 1 の 3 例（33.3%）の被験者及びコホート 2 の 1 例（12.5%）の被験者で報告された（CSR261101 表 9, 及び表 2.7.4-24）。BAX855 投与後に非重篤な局所性の AE が、コホート 1 の 2 例（22.2%）の被験者及びコホート 2 Japan の 1 例（50.0%）の被験者で報告された。261101 試験では、アドベイト投与後に、全身性の AE は報告されなかったが、局所性の AE がコホート 1 の 2 例（22.2%）の被験者及びコホート 2 の 1 例（12.5%）の被験者で認められた（CSR261101 表 9 及び表 2.7.4-25）。

2.5.5.7.3 免疫原性

2.5.5.7.3.1 インヒビター

各治験来院時に FVIII に対するインヒビターをベセスタ法の Nijmegen 変法で測定した。261201 試験を通して、50 ED 以上の BAX855 の投与を受けた被験者 96 例で[number of Japanese Subjects], FVIII に対するインヒビター（0.6 BU/mL 以上）を発現した被験者はいなかった（95% CI : 0.000 ~0.038）（表 2.7.4-42）。

261101 試験では、FVIII に対するインヒビターを発現した被験者はいなかった（CSR 261101 表 11）。

BAX855 製造の出発物質であるアドベイトの複数の承認後安全性試験を対象とした最近のメタ解析において、治療歴のある患者（150 ED 超）におけるインヒビターの形成は少ないと明らかになった。この解析において、ベースライン時に FVIII に対するインヒビター及び/又は低力価のインヒビターの既往歴があった PTP 219 例で、力価が 5 BU を超えるインヒビターの新規発現又は再発が認められた症例はなかった（5.3.5.4 「その他の臨床試験報告書」）。

2.5.5.7.3.2 FVIII, PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体

FVIII, PEG-FVIII 及び PEG たん白質に対する結合抗体の検出方法は、規制ガイダンス^{64) 65)}に準拠し、Whelan et al.による原則⁶⁶⁾に従って確立された。ELISA 法による高感度なスクリーニング検査の後、ELISA 法による確認検査を実施する多層的なアプローチを用いた。スクリーニング検査で検出された抗体力価について、競合 ELISA 法による確認検査で、特異性が確認された場合に、当該検体を陽性と判定した（「非臨床試験の概括評価」）。

261201 試験の 137 例の被験者はいずれも、BAX855 投与中に FVIII, PEG-FVIII 又は PEG に対する持続性のある結合抗体を発現しなかった。BAX855 の投与前に、9 例で FVIII (IgG), PEG-FVIII (IgG 又は IgM) 又は PEG (IgM) に対する既存抗体が認められた（CSR 261201 表 62）。スクリーニング時に抗体価が陰性であった 7 例において、BAX855 投与後の 1 回又は連続する 2 回の治

験来院時に, FVIII に対する一過性の抗体 (IgG, 4 例) 又は PEG-FVIII に対する一過性の抗体 (IgG, 3 例) の発現が認められた. 抗体は一過性で, その後の来院時又は本治験の終了時には検出されなかった (CSR 61201 Section 12.2.3.3) .

261101 試験では, アドベイト及び BAX855 を投与した被験者 19 例のいずれにも, 治験期間中のいずれの時点にも, FVIII, PEG-FVIII 又は PEG に対する特異性が確認された検出可能な結合抗体は認められなかった. また, FVIII, PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体の治験薬投与に関連する増加は認められなかった (CSR 261101 Section 12.4.2.2.1) .

2.5.5.7.3.3 潜在的な不純物に対する結合抗体

261201 試験において, CHO たん白質に特異的な結合抗体に関する ELISA 法による結果は, 全被験者で陰性であった. 潜在的な不純物としての CHO たん白質に特異的な結合抗体の発現又は治験薬投与に関連する増加は認められなかった (CSR 261201 表 62) .

2.5.5.7.4 サブグループにおける有害事象

主要試験 (261201 試験) において, 12~18 歳未満の青年期患者と 18~65 歳の成人患者で別々に AE を評価した.

用量漸増試験 (261101 試験) では, 2 例の日本人被験者の AE を別途評価した.

2.5.5.7.4.1 12~18 歳未満の青年期患者における有害事象

261201 試験において, 12~18 歳未満の青年期患者の 12 例 (48.0%) に, 計 27 件の AE が発現した. この若齢コホートにおいて, 重度と評価された 1 件の SAE (上腕骨骨折) が発現した. 26 件の非重篤な AE が 12 例 (48.0%) の被験者に認められ, このうち 2 例 (8.0%) の青年期患者における 2 件の頭痛は, 治験依頼者により BAX855 と関連ありと評価された (表 2.7.4-33 及び CSR 261201 表 88) .

2.5.5.7.4.2 18~65 歳の成人患者における有害事象

261201 試験において, 18~65 歳の成人患者の 61 例 (54.5%) に, 計 144 件の AE が発現した. 4 例 (3.6%) の被験者に 4 件の SAE が認められた. 3 件の SAE (変形性関節症, 神経合併症を伴う帯状疱疹感染, 神経内分泌癌) が重度, 1 件の SAE (筋肉内出血) が中等度と判定された. 58 例 (51.8%) の被験者に 140 件の非重篤な AE が認められ, このうち 4 例 (3.6%) の成人被験者における 5 件の AE は, 治験依頼者により BAX855 との関連の可能性あり (possibly related) 又は可

能性大 (probably related) と評価された。これらの AE は、下痢、恶心及び潮紅が各 1 件、並びに頭痛が 2 件であった (表 2.7.4-33, CSR 261201 表 88 及び Listing 40)。

2.5.5.7.4.3 人種別有害事象

261201 試験では、人種別の AE の解析を行わなかった。

261101 試験で治験薬を投与した成人患者 19 例のうち、コホート 2 (60 IU/kg) の 2 例の日本人被験者の安全性を別途評価した。このうち 1 例に、BAX855 投与後に 2 件の非重篤な AE (軽度の頭痛 2 件) が発現した (CSR 261101 Section 12.2.3 及び Listing 16)。各用量コホートの被験者数が少なかったため、人種別サブグループの比較は有意義ではない。

2.5.5.7.5 長期安全性データ

第 II/III 相臨床試験 (261201 試験) における BAX855 の投与期間は 6 カ月 (定期補充療法は 50 ED) に限られていた。

第 I 相臨床試験 (261101 試験) は、BAX855 及び対照薬であるアドベイドの単回投与の安全性及び PK を評価する試験であった。

定期補充療法における BAX855 の安全性及び有効性を評価する第 IIIb 相継続試験 (261302 試験) では、被験者 1 例当たり 100 ED 以上の投与 (すべての BAX855 試験の累積投与日数) を目標としている。この治験は、現在進行中である。

2.5.5.8 有害反応

治験依頼者は、261201 試験における全 AE の事象発現と BAX855 投与との因果関係について、当該 AE と BAX855 又はアドベイドの薬理作用との整合性、BAX855 の投与に対する当該 AE の相対的なタイミング、再投与及び投与中止の有無、及び当該 AE が関連薬によって発現することが既知となっているかどうか等の要因に基づいて評価した。

6 例 (4.4%) の被験者における計 7 件の AE が、治験依頼者により BAX855 投与と関連ありと判断され (臨床的安全性の概要 Section 2.7.4.2.2.1.2, 表 2.7.4-35 及び CSR 261201 表 88)、5 例の被験者における 6 件の AE が治験担当医師により治験薬と関連ありと評価されたが、治験依頼者により関連なしと判断された (臨床的安全性の概要 Section 2.7.4.2.2.1.2.1)。治験依頼者により判定された有害反応のために、治験を中止した被験者はいなかった。

BAX855 投与と関連ありと評価された AE に、重篤な AE はなかった (2.7.4-33, CSR 261201 表 88)。

治験依頼者により BAX855 と関連ありと判断された AE は、いずれもアドベイトで報告されている安全性プロファイルと一致していた (CSR 261201 表 88)。261201 試験で最もよく多く報告された (被験者の 1%以上) 有害反応は頭痛であった。有害反応の頻度別の要約については、「臨床的安全性の概要」の Section 2.7.4.2.2.1.2 及び表 2.7.4-11 を参照のこと。

261101 試験では有害反応は発現しなかった。

2.5.5.9 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性評価

2.5.5.9.1 臨床検査値の評価

261201 試験において、血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質検査のパラメータを記述統計量を用いて評価した。血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質検査のパラメータ、並びに各パラメータの経時的転帰と被験者別の変化については、CSR 261201 Section 12.4.2 を参照のこと。

血液生化学的検査のパラメータ (CSR 261201 表 54)、血液学的検査のパラメータ (CSR 261201 表 56) 又は脂質検査のパラメータ (CSR 261201 表 58) には明白な経時的な傾向は認められなかった。

261201 試験の被験者の過半数 (50%以上) において、ベースライン時及びその後の来院時の血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質検査のパラメータは正常であった (CSR 261201 表 55、表 57 及び表 59)。

個々の臨床検査値異常 [白血球 (WBC) 形態を除く] について、治験担当医師が臨床的に重要なかどうかを判断することとした。臨床的に重要な検査値については、治験担当医師がその検査値が新規の AE に該当するか否かを評価することとした。治験担当医師の評価に基づき、本治験期間中に報告された臨床的に重要な臨床検査値のほとんどは、既存疾患に関連するもの、又は被験者が臨床検査前に食事を控えなかったことに関連する一過性のものと判断された。したがって、261201 試験で肝酵素 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)] の検査値の変化が認められたが、ほとんどは既存疾患、特に HCV 感染に起因するものであった (CSR 261201 Section 12.4.2.3.1)。

261101 試験において、血液学的検査、血液生化学的検査及び脂質検査における臨床的に重要な異常値は認められなかった。コホート 1 の 2 例の被験者で、BAX855 投与後に軽度の ALT 値及び/又は AST 値の上昇が認められた。しかし、この 2 例はともに HCV 陽性で、異常値はこの病状に起因するものであると考えられた (CSR 261101 Section 12.4.2.2.2)。

2.5.5.9.2 バイタルサイン

治験来院時及び PK 評価の前後に、体温 (°C)、呼吸数 (回/分)、心拍数 (拍/分)、収縮期及び拡張期血圧 (mmHg)、及び体重 (kg) を含むバイタルサインを評価した。

261201 試験の試験期間を通じて、定期補充療法群及び出血時補充療法群のいずれにもバイタルサインの変化に関する傾向は認められなかった (CSR 261201 表 51) .

261101 試験では、スクリーニング時、アドベイトの投与前及び投与後 48 時間、BAX855 の投与前、投与後 30 分、72 時間及び 2 週間、並びに治験終了時にバイタルサインを測定したが、臨床的に重要な変化は認められなかった。したがって、AE とみなされた異常値はなかった (CSR 261101 Section 12.5) .

2.5.5.10 特別な患者集団における安全性

妊婦及び授乳婦における BAX855 の臨床経験は得られていない。BAX855 の動物を用いた生殖試験は実施されていない。BAX855 の妊婦への投与が胎児に害を及ぼす可能性があるか又は BAX855 が生殖能力に影響を及ぼす可能性があるかについては不明である。BAX855 が母乳に分泌されるかについては不明である。

BAX855 の安全性に対する年齢の潜在的影響に関する解析は実施していない。現時点では、小児患者における BAX855 のデータはない。また、65 歳を超える高齢患者において BAX855 は検討されていない。

2.5.5.11 薬物相互作用

臨床試験では薬物相互作用を評価していない。

2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BAX855 が、自動車運転及び機械操作の能力に対する影響をもつ又は精神機能の障害をもたらすとは予想されていない。臨床試験では、これらのパラメータを評価していない。

2.5.5.13 世界における市販後使用経験

BAX855 は、いずれの国においても承認を得ていない。

2.5.5.14 安全性に関する結論

261201 試験では、BAX855 の投与を受けた全被験者 (137 例) において、BAX855 は安全かつ忍容性が良好であることが示された。これらの被験者における BAX855 の実投与日数の累計は 6,717 日で、合計 21,803,981 IU の BAX855 が投与された。被験者に 0.6 BU/mL を超える FVIII に対するインヒビター、若しくは FVIII, PEG-FVIII 又は PEG に対する持続性のある結合抗体の発現

は認められなかった。CHO たん白質に対する抗体の発現が認められた被験者もいなかった。BAX855 投与前に検出された、若しくは治験中に発現した一過性の結合抗体については、治療効果の低下や PK パラメータの変化、又は治験薬投与と時間的に関連のある AE との相関は認められなかった。

治験期間中に BAX855 の投与を 1 回以上受けた被験者のうち、73 例において 171 件の AE が報告された。このうち、5 例に発現した 5 件は重篤な有害事象であったが、すべて BAX855 投与に関連なしと判断された。6 例に下痢、恶心、頭痛、潮紅を含む 7 件の有害反応が認められた。これらすべての有害反応はアドベイトと一致するものであった。治験中に BAX855 の投与に関連のあるアレルギー反応又は死亡例は認められなかった。臨床検査において肝酵素 (ALT 及び AST) の変化が認められたが、これらは既存疾患、特に HCV 感染に起因するものであると考えられる。治験中に安全性シグナルは観察されなかった。

261101 試験では、30 及び 60 IU/kg の 2 つの用量コホートで BAX855 の単回投与を受けた血友病 A の被験者 19 例においても、BAX855 は安全かつ忍容性が良好であることが示された。いずれのコホートにおいても、投与中又は投与後に死亡例や SAE の報告はなかった。治験担当医師により投与に関連ありと評価された AE はなかった。また、AE により治療を中止した被験者はいなかった。FVIII に対するインヒビターの発現が認められた被験者もなく、血栓形成に関連した事象及びアレルギー反応の報告もなかった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 薬物動態プロファイル

BAX855 [抗血友病因子 (遺伝子組換え型) PEG 化、ルリオクトコグ アルファ ペゴル] は、血友病 A 患者における出血の予防及び治療のために $T_{1/2}$ を延長した FVIII 補充療法として用いることを目的とする PEG 化完全長遺伝子組換え型 FVIII 製剤である。BAX855 は、バクスター社の既承認薬であるアドベイト (ルリオクトコグ アルファ) の有効成分である rFVIII に分子量 20 kDa の分枝状 PEG を共有結合させている。PEG 化により、PEG 化 rFVIII の LRP-1 への結合が減少するため、FVIII の $T_{1/2}$ が延長すると期待される^{6,7)}。

第 I 相臨床試験 (261101 試験) 及び第 II/III 相臨床試験 (261201 試験) における PK プロファイルの評価より以下のことが示された。

- BAX855 の $T_{1/2}$ はアドベイトの 1.4~1.5 倍延長した
- BAX855 の MRT はアドベイトの 1.4~1.5 倍延長した
- BAX855 の AUC はアドベイトの 1.9 倍増加した
- BAX855 の CL はアドベイトと比較して少なく、IR は同程度であった

- 50 ED 以上投与後の BAX855 の PK パラメータは、初回投与時の PK パラメータと一致した
- BAX855 の $T_{1/2}$ と VWF 抗原量の間に正の相関が認められた

18~65 歳の成人患者及び 12~18 歳未満の青年期患者において、BAX855 の PK プロファイルはアドベイトと比較して改善した。

2.5.6.1.2 有効性プロファイル

第 II/III 相臨床試験 (261201 試験) の結果から、BAX855 は治療歴のある血友病 A の青年期及び成人患者において定期補充療法及び出血の治療に有効であることが示唆された。

治療群間の比率の 95%CI の上限値が 0.5 を超えない場合 (出血時補充療法と比較して、ABR の平均値が 50% 低下することに相当)、定期補充療法は成功と判断された。45±5 IU/kg の週 2 回投与による定期補充療法で以下の結果が得られた。

- 出血時補充療法と比較し ABR が 50% より多く減少 (定期補充療法/出血時補充療法の平均値の比率は 0.10, $p < 0.0001$)
- 被験者の 39.6% は “出血 0 回”
- 被験者の 57.4% は関節内出血なし、被験者の 57.4% は自然出血なし
- ABR の中央値が 1.9 回 (出血時補充療法群では 41.5 回)

出血の治療の有効性評定尺度を用いた判定で「著効」又は「有効」とされた出血の治療を成功と定義した (CSR261201 Section 9.4.1.3 参照)。両治療群を合わせて治療が成功した被験者の割合 (95%CI) を一般化推定方程式モデルのフレームワーク内で推定し、CI の下限値を閾値である 70% (臨床的に許容できる最低限の成功率) と比較した。

以下の結果により推奨ガイドラインを用いた出血の治療の有効性が証明された。

- 治療成功率は 0.97
- 出血の 95.9% は 1 又は 2 回の投与で治療された (85.5% は 1 回の投与で治療された)
- 治療した全出血の 96.1% で、止血効果が「著効」又は「有効」と判定された

2.5.6.1.3 患者報告アウトカム

261201 試験の定期補充療法群では、ほとんどの被験者 (82.6%) が本治験前に FVIII 製剤の定期補充療法を受けていたため、HRQoL が改善する可能性は低かったにも関わらず、BAX855 の投与開始から 6 カ月後に、SF-36 の身体的側面のサマリースコア、並びに日常役割機能 (身体)、身体機能、及び社会生活機能の各下位尺度スコアについて、出血時補充療法群と比較して臨床的に意味がある改善が認められた。

2.5.6.1.4 ベネフィットに関する結論

BAX855 の臨床開発プログラムの結果より、次のことが示された：

- BAX855 は治療歴のある血友病 A の青年期及び成人患者における定期補充療法及び出血の治療に有効である
- 成人患者 (18~65 歳) 及び青年期患者 (12~18 歳未満) において、アドベイトと比較して BAX855 の PK プロファイルに改善が見られた
- BAX855 の半減期はアドベイトの 1.4~1.5 倍延長した
- ABR と $T_{1/2}$ に負の相関が認められたことから、治療歴のある血友病 A 患者において BAX855 の半減期の延長により出血率の低下が期待される
- 現行の血友病 A の治療には血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 製剤の隔日投与による補充療法を行っている。正常値の 1%超の FVIII 活性を維持するために現在週 2 回の定期補充療法を受けている患者について、BAX855 は定期補充療法による投与頻度を低減できることが、臨床試験の結果より示された。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 安全性及び忍容性

BAX855 は、治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 (261201 試験) で、45 IU/kg の週 2 回投与による定期補充療法を受けた 120 例及び出血時補充療法を約 6 カ月間受けた 17 例において安全かつ忍容性が良好であった。BAX855 は、治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験 (用量漸増試験、261101 試験) で、30 又は 60 IU/kg を単回投与した 19 例においても安全かつ忍容性が良好であった。いずれの治験においても、AE とされたアレルギー反応や過敏症反応、血栓性事象なかった。また、FVIII に対するインヒビター (0.6 BU/mL 以上) を発現した被験者はおらず、FVIII、PEG-FVIII、又は PEG に対する持続性のある結合抗体の発現も認められなかった。261201 試験で合計 5 件の SAE が認められたが、治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 と関連ありと判断されたものはなかった。本剤の有害反応については、いずれもアドベイトの安全性プロファイルと一致していたことから、FVIII の PEG 化は本剤の安全性に影響しないことが示唆された。

2.5.6.2.2 ウイルス安全性

BAX855 の製造及び製剤化において、動物又はヒトの血漿成分を添加しないため、これらの成分と関連があると考えられる外来性感染性物質の伝播のリスクは排除される。したがって、BAX855 は、外来性感染性物質の伝播に関するほぼすべての可能性を有効に排除することにより、患者に対してきわめて高い安全域を提供する。

2.5.6.2.3 過敏症反応

すべてのたん白質製剤と同様に、BAX855 はアレルギー性の過敏症反応を生じる可能性がある。

BAX855 の最終製剤中には、微量のマウス IgG (アドベイトのイムノアフィニティクロマトグラフィーによる精製工程に由来) 及び CHO たん白質が存在することがある。

界面活性剤 Tween 80 (ポリソルベート 80) は、静脈内投与中の患者において、非特異的なヒスタミン遊離及び重度の過敏症反応を誘発することがある。Tween 80 による補体活性化が、これらの過敏症反応の作用機序となる可能性がある。BAX855 の臨床試験で検討される最高用量での Tween 80 の曝露量は、ヒト補体系を活性化することが証明されている濃度よりもはるかに低い^{67) ref63) 68) 69) 70)}。

FVIII 以外の PEG 化製剤で、抗 PEG 抗体が過敏症反応を誘発する可能性が報告されている^{iv}。PEG 化製剤未投与の病的状態にない健康被験者における抗 PEG 抗体の発現に関する複数の報告がされている^{71) 72)}。組織交差反応性試験の結果から、PEG に対して高い親和性を持つ抗体であっても、ヒト組織との交差反応性は生じないことが示された（「非臨床試験の概括評価」）。

261201 試験及び 261101 試験において、BAX855 投与後に、アレルギー反応又は過敏症反応とされる AE は発現しなかった（Section 2.5.5.4）。

BAX855 は、親分子であるアドベイト、マウス又はハムスターのたん白質、又はその他の BAX855 の成分に対して、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応を発現したことのある患者には禁忌である。

アナフィラキシーに進行し得る過敏症反応の早期徴候には、血管浮腫、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹及びそう痒症がある。アドベイトで報告されているアレルギー性の過敏症反応には、アナフィラキシー、浮動性めまい、錯覚、発疹、潮紅、顔面腫脹、蕁麻疹、呼吸困難、そう痒症がある⁴⁶⁾。

過敏症反応が発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な治療を開始すること。

2.5.6.2.4 免疫原性

2.5.6.2.4.1 インヒビター及び結合抗体の影響

FVIII に対するインヒビターの形成は、血友病 A 患者の治療における既知の合併症である。これらのインヒビターは、通常 FVIII の凝固促進活性に対する IgG であり、ベセスダ法の Nijmegen 変法により血漿 1 mL 中の BU として測定される。

インヒビター発現のリスクは、FVIII の曝露量と相関しており、最初の 50 実投与日までのリスクが最も高く、また他の遺伝因子や環境因子とも相関している。インヒビター発現のリスクは、

^{iv} 静注用 KRYSTEXXA[®] (ペグロチカーゼ) 添付文書

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125293s034lbl.pdf

患者特性に関連したいくつかの因子 (FVIII の遺伝子変異の種類, 家族歴, 民族等) の影響を受け, これらの因子はインヒビター発現の最も重要な危険因子であると考えられている^{73) 74)}. インヒビターの形成は, 主に治療歴のない患者で報告されており, 治療歴のある患者におけるインヒビター発現のリスクは低い. BAX855 の製造の出発物質であるアドベイトの複数の承認後安全性試験を対象とした最近のメタ解析において, ベースライン時に FVIII に対するインヒビターや低力価インヒビターの既往歴があった治療歴のある患者 219 例で, 新たに力価が 5 BU を超えるインヒビターの発現又は再発が認められた症例はいなかった (5.3.5.4 「その他の臨床試験報告書 承認後安全性試験」) .

FVIII に対するインヒビターが発現した患者は, 十分な臨床的反応が得られない可能性がある.

一般に, 妥当性が証明された検査 (凝固 1 段法又は発色性合成基質法) により血漿中 FVIII 活性のモニタリングを行い, 適切な FVIII レベルの達成及び維持について確認すべきである.

また, FVIII 製剤を投与したすべての患者に対して, 適切な臨床観察及び臨床検査により FVIII に対するインヒビターの発現を慎重にモニタリングすべきである³⁰⁾. 予測される血漿中 FVIII 活性レベルに達していない場合又は予測される BAX855 の用量で出血がコントロールされない場合は, ベセスタ法によるインヒビター測定を実施すべきである. 抗血友病因子濃縮製剤の追加投与により, 低力価のインヒビターを中和し, 適切な止血効果を得られることがある. FVIII に対する既往反応により, BAX855 投与後にインヒビター力価が上昇することがある. このような患者における出血の治療及び予防には, 別の治療アプローチ及び治療薬の使用が必要である^{46) 75) 76)}.

BAX855 はアドベイトの PEG 化製剤であるため, BAX855 が既存の抗 PEG 抗体と反応する可能性があり, BAX855 投与後に抗 PEG 抗体や抗 PEG-FVIII 抗体を誘導する潜在的リスクもある. FVIII 製剤以外の PEG 化たん白質製剤に関して, 抗 PEG 抗体が血中クリアランスや治療効果に影響を及ぼす可能性について過去に報告がある^{77) 78) 79)}. しかし, PEG 又は PEG-FVIII に対する既存抗体を保有するいざれの被験者においても, BAX855 投与中に抗 PEG 抗体又は抗 PEG-FVIII 抗体の力価上昇が認められなかったことから, 261201 試験において PEG 又は PEG-FVIII に対する既存抗体 (IgG 又は IgM) に対してブースタ効果がなかったことが示唆された. また, BAX855 の初回投与前に検出された又は治験中に発現した一過性の低力価結合抗体については, 治療効果の低下, PK パラメータの変化や関連のある AE との相関はなかった.

非臨床の免疫原性評価に基づき, BAX855 はアドベイトと類似した FVIII 免疫原性プロファイルを示している. *In vivo* 非臨床試験で得たデータから, FVIII に対するインヒビターの既往歴がない PTPにおいて, FVIII 又は PEG に対する抗体の発現リスクが低いことが示唆された. しかし, FVIII を異種たん白質として認識する患者, すなわち FVIII たん白質の変異を有する PUP は, BAX855 投与後に PEG に対する抗体を発現するリスクが高いと考えられる (「非臨床試験の概括評価」, CSR261101 Section 12.4.2.2.1 及び CSR261201 Section 12.2.3.3) .

第 II/III 相臨床試験 (261201 試験) 又は第 I 相臨床試験 (261101 試験) の PTPにおいて, FVIII に対するインヒビター (0.6 BU/mL を超), あるいは FVIII, PEG-FVIII 又は PEG に対する持続性

の結合抗体を発現した被験者はいなかった。BAX855 の投与前に検出された結合抗体又は治験中に発現した一過性の結合抗体は、治療効果の低下、PK パラメータの変化、又は時間的な関連のある有害事象との相関がなかった。

結論として、261201 試験及び 261101 試験において、BAX855 投与後に PTP では FVIII に対するインヒビターの発現リスクの上昇は認められなかった。また、臨床的影響を有する免疫応答やアレルギー反応とされた AE は認められなかった。

2.5.6.2.4.2 不純物の影響

BAX855 の臨床開発 (261201 試験) において、製造時に用いる CHO たん白質等の潜在的残留不純物に対する抗体発現のリスクを評価した。CHO たん白質に特異的な結合抗体の発現又は治験薬投与と関連する増加は認められなかった。したがって、BAX855 に存在する潜在的不純物に対する抗体の発現リスクは低いと考えられる。

2.5.6.2.5 効果の欠如

アドベイトの承認後の使用及び非介入試験において、薬効/効果の欠如、又は薬効の低下に関連する有害反応が報告されている。先行 rAHF 製剤であるリコネイト (RECOMBINATE^v) からアドベイトへの切り換え後、アドベイトの効果がリコネイトに比べて低下したことが臨床的に疑われた重症型血友病 A (FVIII 活性が 1%未満)^{vi} の被験者を対象として PK を評価する第 IV 相臨床試験を実施した。AUC_{0-48 h}、IR、CL 及び V_{ss} に関しては、リコネイトがアドベイトよりも優位となるわずかな差が認められたが、T_{1/2}、T_{max} 及び MRT に関しては差が認められなかったことから、これらの所見はこの患者集団における効果の低下と関連付けるには不十分であった。

潜在的な BAX855 と既存の抗 PEG 抗体との交差反応により、効果の低下を招くことがある。BAX855 の臨床経験が少ないため、薬効欠如の可能性に関する結論は得られていない。しかし、261101 試験及び 261201 試験で BAX855 を投与して PK を評価した被験者においては、投与した用量に応じて FVIII レベルが上昇し、FVIII の PK パラメータの増加はいずれもアドベイトと比較して BAX855 で大きかった (Section 2.5.3.2)。

2.5.6.2.6 リスクに関する結論

他のたん白質製剤と同様に、BAX855 によるアレルギー性の過敏症反応が発現する可能性がある。しかし、臨床開発プログラムにおいて BAX855 の投与後にアレルギー又は過敏症反応とされる有害事象は認められなかった。

^v RECOMBINATE は Baxter Healthcare Corporation の登録商標である。

^{vi} 試験 060601：重症型血友病 A 患者におけるアドベイト (rAHF-PFM) とリコネイト (rAHF) の薬物動態学的比較：第 IV 相、前向き、無作為化、対照比較、クロスオーバー、単一施設試験

BAX855 は、アドベイト(親分子)、マウス又はハムスターのたん白質、若しくはその他の BAX855 の成分に対して、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応を発現したことのある患者には禁忌である。

BAX855 はアドベイトの PEG 化製剤であるため、BAX855 が既存の PEG に対する抗体と反応する可能性、及び BAX855 の投与後に PEG 又は PEG 化 FVIII に対する抗体が誘導される潜在的リスクがある。しかし、261101 及び 261201 試験において、BAX855 の投与後に PTP で FVIII に対するインヒビター発現リスクの上昇は認められなかった。

CHO たん白質に特異的な結合抗体の発現又は治験薬投与に関連する増加は認められなかった。したがって、患者が BAX855 に存在する潜在的な不純物に対する結合抗体を発現するリスクは低いと考えられる。

潜在的な BAX855 と PEG に対する既存抗体との交差反応により、効果の低下が生じることがある。BAX855 の臨床経験は少ないが、効果の欠如に関する所見は得られていない。しかし、261101 及び 261201 試験で BAX855 を投与し、PK 評価を行った被験者においては、投与した用量に応じた FVIII レベルの上昇が見られ、FVIII の PK パラメータの増加はいずれもアドベイトと比較して BAX855 で大きかった。

2.5.6.3 結論

バクスター社の既承認製品である rFVIII 製剤アドベイトの PEG による化学的修飾 (PEG 化) により、アドベイトの安全性及び有効性プロファイルと $T_{1/2}$ の 1.4~1.5 倍の延長を併せ持つ FVIII 製剤が得られた。BAX855 は、重症型血友病 A の青年期及び成人 PTP における定期補充療法及び出血の治療において安全かつ有効であることが示された。

2.5.7. 参考文献

1. Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat.Rev.Drug Discov.* 2003;2:214-221.
2. Webster R, Elliott V, Park BK et al. PEG and PEG conjugates toxicity: Towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. In: Veronese FM, ed. *PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications.* Birkhauser Basel; 2009:127-146.
3. Bovenschen N, Boertjes RC, van Stempvoort G et al. Low density lipoprotein receptor-related protein and factor IXa share structural requirements for binding to the A3 domain of coagulation factor VIII. *J.Biol.Chem.* 2003;278:9370-9377.
4. Bovenschen N, van Stempvoort G, Voorberg J, Mertens K, Meijer AB. Proteolytic cleavage of factor VIII heavy chain is required to expose the binding-site for low-density lipoprotein receptor-related protein within the A2 domain. *J.Thromb.Haemost.* 2006;4:1487-1493.
5. Bovenschen N, Mertens K, Hu L, Havekes LM, van Vlijmen BJ. LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo. *Blood.* 2005;106:906-912.
6. Mei B, Pan C, Jiang H et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood.* 2010;116:270-279.
7. Rottensteiner, H., Turecek, P. L., Meijer, A. B., Mertens, K., Muchitsch, E. M., Ehrlich, H., and Schwarz, H. P. The prolonged half-life of PEGylated and polysialylated FVIII in murine models might be caused by a reduced binding to the LRP1 receptor. 2008.
8. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie.* 2012;32 Suppl 1:S29-S38.
9. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379:1447-1456.
10. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 3:117-121.
11. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey, 2013. 52. 2014. Montréal, Quebec, Canada, World Federation of Hemophilia (WFH).
Link to Publisher's Site: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf>
12. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Prophylactic Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). 8-3-2007. National Hemophilia Foundation.
Link to Publisher's Site: <http://www.hemophilia.org/research>
13. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). 4-11-2007. National Hemophilia Foundation.

14. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J.Intern.Med.* 1994;236:391-399.
15. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am.J.Hematol.* 1994;47:113-117.
16. Fischer K, van der Bom JG, Molho P et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia.* 2002;8:745-752.
17. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *J.Intern.Med.* 1997;241:395-400.
18. Royal S, Schramm W, Berntorp E et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia.* 2002;8:44-50.
19. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb.Haemost.* 2006;96:433-440.
20. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 2:4-9.
21. Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia--cost versus benefit. *N Engl J Med.* 2007;357:603-605.
22. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007;109:4648-4654.
23. Morado M, Villar A, Jiménez-Yuste V, Quintana M, Hernandez-Navarro F. Prophylactic treatment effects in inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia.* 2005;11:79-83.
24. Lee CA. Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 3:20-25.
25. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin.Pharmacokinet.* 2001;40:815-832.
26. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years : A population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2009;65:989-998.
27. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-544.
28. White GC, II, Courter S, Bray GL et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb.Haemost.* 1997;77:660-667.

29. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:101-110.
30. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. EMEA/CHMP/BMWP/1619/1999 rev.1. 5-24-2012. London, European Medicines Agency (EMA - EMA).
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128995.pdf
31. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 7-21-2011. European Medicines Agency (EMA).
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf
32. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 19. 2009. London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA).
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003614.pdf
33. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995, 26. 2009. London, European Medicines Agency.
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf
34. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. 16. 7-20-0007. International Conference on Harmonisation (ICH).
Link to Publisher's Site:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf

35. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe haemophilia A. *J.Thromb.Haemost.* 2009;7:413-420.
36. Berntorp E, Spotts G, Patroni L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics.* 2014;2014:115-127.
37. Auerswald G, Thompson AA, Recht M et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb.Haemost.* 2012;107:1072-1082.
38. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ et al. Plasma and albumin free recombinant factor VIII (rAHF-PFM): pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J.Thromb.Haemost.* 2008;6:1319-1326.
39. Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. *Expert Opin.Biol.Ther.* 2009;9:273-283.
40. Tarantino MD, Collins PW, Hay PW et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2004;10:428-437.
41. Rentz A, Flood E, Butler R et al. Psychometric evaluation of a patient-reported symptom assessment tool for adults with haemophilia (the HAEMO-SYM). *Haemophilia.* 2009;15:1039-1047.
42. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH Topic E 11: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99, 13. 2001. London, European Medicines Agency.
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
43. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on good clinical practice (E6). ICH Harmonised Tripartite Guideline. CPMP/ICH/135/95. 2002. European Medicines Agency (EMEA).
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf
44. Commission of the European Communities. Commission Directive 2005/28/EC Laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. *Off.J.Eur.Communities* 2005;L91:13-19.

45. Rendo P, Shafer F, Korth-Bradley JM, Sivamurthy K, Korin J. Factors that influence the bleeding phenotype in severe hemophilic patients. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 2013;24:683-690.
46. Baxter Healthcare Corporation. ADVATE [Antihemophilic Factor (Recombinant)]. 8. 2014. ADVATE. United States.
47. Baxter Healthcare Corporation. ADVATE company core data sheet. Data on File. 7-15-2014.
48. Barrowcliffe TW. Factor VIII and factor IX Sub-Committee. Recommendations for the assay of high-purity factor VIII concentrates. *Thromb.Haemost.* 1993;70:876-877.
49. Barrowcliffe TW. Standardization of FVIII & FIX assays. *Haemophilia*. 2003;9:397-402.
50. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: General aspects, standardization, and recommendations. *Semin.Thromb.Hemost.* 2002;28:247-256.
51. Leong L, Evans V, Ramsey P et al. Evaluation of methods for potency testing of pegylated FVIII (Peg-FVIII, Bay 94-9027) [abstract]. *J.Thromb.Haemost.* 2011;9 Suppl 2:379-3.
52. Gu JM, Ramsey P, Evans V et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20:593-600.
53. Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia*. 1998;4:646-650.
54. European Medicines Agency. Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples. EMA/135928/2014, 22. 6-26-2014. London, England, European Medicines Agency (EMA).
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169760.pdf
55. Mannucci PM, Kempton C, Millar C et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood*. 2013;122:648-657.
56. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J.Thromb.Haemost.* 2012;10:359-367.

57. Valentino LA, Walsh CE, Reding MT et al. Patient- and caregiver-reported bleeding symptoms and reasons for starting and stopping treatment with recombinant factor VIIa: Analysis of the Dosing Observational Study in Haemophilia (DOSE). *Haemophilia*. 2012;18:554-560.
58. Bendele A, Seely J, Richey C, Sennello G, Shopp G. Short communication: Renal tubular vacuolation in animals treated with polyethylene-glycol-conjugated proteins. *Toxicol.Sci.* 1998;42:152-157.
59. Young MA, Malavalli A, Winslow N, Vandegriff KD, Winslow RM. Toxicity and hemodynamic effects after single dose administration of MalPEG-hemoglobin (MP4) in rhesus monkeys. *Transl.Res.* 2007;149:333-342.
60. Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, Heidel S. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. *Toxicol.Pathol.* 2013;41:970-983.
61. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy-- International Kogenate-FS Study Group. *Thromb.Haemost.* 2000;83:811-816.
62. Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA et al. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J.Thromb.Haemost.* 2008;6:277-283.
63. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317-325.
64. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006, 18. 12-13-2007. London, European Medicines Agency (EMEA - EMA).
Link to Publisher's Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
65. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. 24. 2009.
66. Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood*. 2013;121:1039-1048.
67. Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents Actions* 1985;16:470-477.

68. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. *Nephrology.(Carlton.)* 2005;10:317-320.
69. Weiszár Z, Czúcz J, Révész C et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *Eur.J.Pharm.Sci.* 2012;45:492-498.
70. Roberts CL, Keita ÅV, Duncan SH et al. Translocation of Crohn's disease Escherichia coli across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut.* 2010;59:1331-1339.
71. Richter AW, Åkerblom E. Antibodies against polyethylene glycol produced in animals by immunization with monomethoxy polyethylene glycol modified proteins. *Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.* 1984;70:124-131.
72. Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, Garratty G, Richette P. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. *Expert Opin.Drug Deliv.* 2012;9:1319-1323.
73. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia.* 2003;9:418-435.
74. Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients - a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia.* 1999;5:145-154.
75. Tellier Z, Andre MH, Polack B. Management of haemophilia A-inhibitor patients: clinical and regulatory perspectives. *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 2009;37:125-134.
76. Kulkarni R: Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemophilia.* In press.
77. Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundy JS, Hershfield MS. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res.Ther.* 2006;8:R12.
78. Hershfield MS, Ganson NJ, Kelly SJ et al. Induced and pre-existing anti-polyethylene glycol antibody in a trial of every 3-week dosing of pegloticase for refractory gout, including in organ transplant recipients. *Arthritis Res.Ther.* 2014;16:R63.
79. Armstrong JK, Hempel G, Koling S et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer.* 2007;110:103-111.

2.5.8. 付録

2.5.8.1 日本の被験者の解析

表 2.5-11 日本の被験者の内訳（治療群、解析対象集団）
(261201 試験、登録被験者)

Subject ID	Treatment Regimen	Study Duration ^a [Months]	BAX 855 Exposure ^b [Days]	Will Participate in Another BAX 855 Study	End of Study Disposition			Datasets Analyzed ^c
					Term	Date		
230001	Prophylaxis	8.3	59	No	Completed	22APR2014	F, PP, S, AS	
230002	Prophylaxis	8.7	55	No	Completed	24JUN2014	F, PP, S, AS	
231001	Prophylaxis	7.1	50	No	Completed	15APR2014	F, PP, S, AS	
231002	Prophylaxis	6.9	53	No	Completed	06JUN2014	F, PP, S, AS	
232001	Prophylaxis	7.2	51	No	Completed	16APR2014	F, PP, S, AS	
232002	Prophylaxis	7.2	52	No	Completed	22MAY2014	F, PP, S, AS	
233001	Prophylaxis + PK	4.4	13	No	Adverse Event	18JAN2014	F, PP, S, AS, PK	
234001	Prophylaxis	7.1	55	No	Completed	08APR2014	F, PP, S, AS	
235001	Prophylaxis	7.8	57	No	Completed	10MAR2014	F, PP, S, AS	
236001	Prophylaxis	7.4	54	Yes	Completed	28MAR2014	F, PP, S, AS	
237001	Screen Failure	0.9	0	No	Screen Failure	26AUG2013	AS	
237002	Prophylaxis + PK	7.8	55	No	Completed	15APR2014	F, PP, S, AS, PK	

^aTime between date of enrollment and end of study (EOS).

^bExposure days between surgery study (261204) are considered.

^cAnalysis Sets - F: Full; PP: Per Protocol; S: Safety; AS: ADVATE Safety; PK: PK Full.

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_disp_list.sas]